

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

n° 1094

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par Serge, Roland RABENOU

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 1^{er} juillet 1935, à Paris

Présentée et soutenue publiquement

le

1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
TUMEURS MALIGNES
PRIMITIVES DU FOIE
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Président : M. CONTE, professeur

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par Serge, Roland RABENOU

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

né le 1^{er} juillet 1935, à Paris

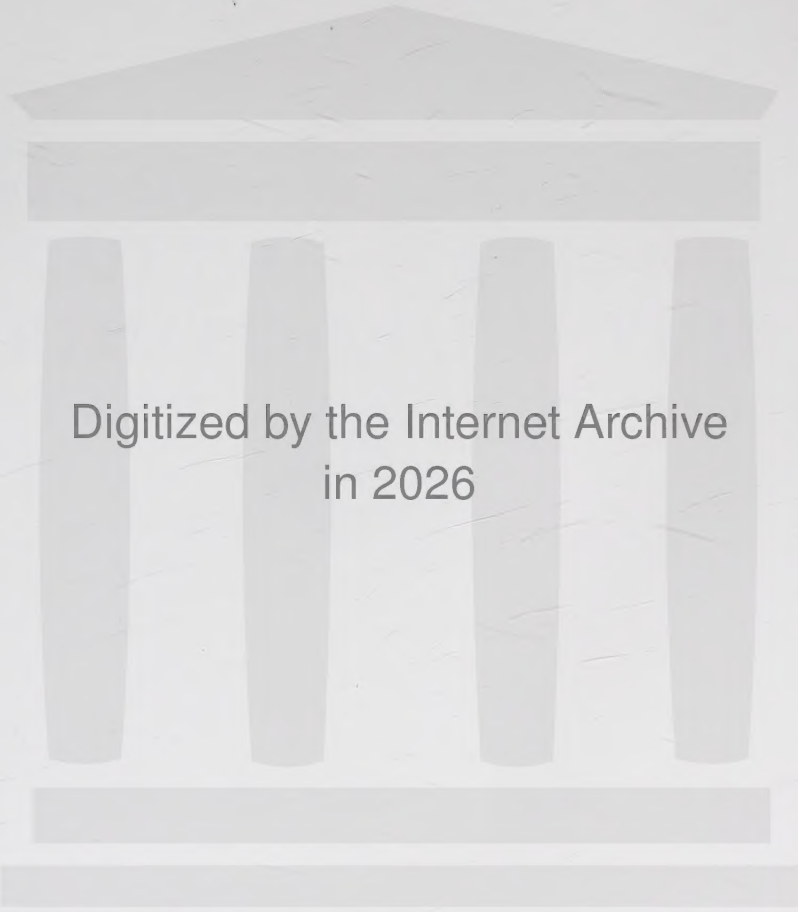
Présentée et soutenue publiquement

le

1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
TUMEURS MALIGNES
PRIMITIVES DU FOIE
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Président : M. CONTE, professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548801_0075

SERGE RABENOU

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES
TUMEURS MALIGNES
PRIMITIVES DU FOIE
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS**

A faint, circular purple stamp is visible in the center of the page, below the title. It appears to be a library or archival mark, with some illegible text and a central emblem.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	{ JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Embryologie	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	TUCHMANN (H.)
Parasitologie	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
Pharmacologie	LAURENCE (G.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
	Foch (Suresnes)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSE (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAÏ (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHE (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.)
Physiologie	GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie.	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie.	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHÉ (J.)
Urologie.	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ARÉLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE,

*en témoignage de toute mon affection
et de ma profonde reconnaissance.*

A MA FIANCÉE,

A MA SŒUR,

A MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS,

A Monsieur le Professeur MICHEL CONTE,
Médecin des Hôpitaux,

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Nous le prions de trouver ici le témoi-
gnage de notre reconnaissance et de
notre respectueuse gratitude.*

A Notre Maître M. le Professeur Agrégé JEAN RISTELHUEBER,
Médecin de l'Hôpital de Saint-Denis,

*Qui nous a inspiré ce travail et dans le
Service duquel nous avons passé une
année d'externat si profitable.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance et de
notre fidèle attachement pour la bien-
veillante sympathie qu'il veut bien nous
accorder.*

A Monsieur le Professeur Agrégé JEAN NATALI,
Chirurgien des Hôpitaux,

et

A Monsieur le Docteur PIERRE CHARLIER,

*Leur influence a été déterminante
dans le choix de mon métier.*

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur Agrégé R. MANDE,
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur MIALARET,
Chirurgien des Hôpitaux,

A Monsieur le Docteur J. CAUHÉPÉ,
Stomatologiste des Hôpitaux

SOMMAIRE

INTRODUCTION	21
PRÉSENTATION DES OBSERVATIONS	
OBSERVATION I	23
OBSERVATION II	31
COMMENTAIRES	
A — ETIOLOGIE GÉNÉRALE	37
B — CLINIQUE	
I — Les signes révélateurs	39
II — Manifestations cliniques. Les syndromes les plus souvent rencontrés.. .. .	40
III — Evolution et problèmes diagnostiques	44
C — EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	
I — Les examens biologiques	47
II — Laparoscopie	49
III — Ponction-biopsie hépatique.. .. .	49
IV — Examens radiologiques.. .. .	50
V — Scintillographie hépatique	51
D — ANATOMO-PATHOLOGIE	
I — Aspects macroscopiques	56
II — Aspects microscopiques	59
E — LES RELATIONS CANCER-CIRRHOSE	
I — Données statistiques	61
II — Comment expliquer les relations cancer-cirrhose ? .	68
III — Rôle de l'hépatite virale dans le cancer primitif du foie	70
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	75

INTRODUCTION

Le cancer primitif du foie est toujours une question d'actualité, et ceci pour trois raisons essentielles :

1° La première est d'ordre *géographique* : le cancer primitif du foie est très particulier à certaines zones intertropicales d'Afrique et d'Asie, et sa fréquence dans ces régions est connue depuis de longues années. L'accumulation d'un nombre prodigieux de cas a permis des études remarquables : Berman en pays Bantou, Prates au Mozambique et Payel, Camain et Pène dans l'ancienne Afrique Occidentale Française. Ces études sont d'autant plus intéressantes, qu'il ne s'agit pas d'une prédisposition raciale véritable, mais d'une prédisposition hépatique due à une atteinte mésenchymateuse précoce et prolongée du foie par des facteurs multiples d'environnement.

2° La deuxième est d'ordre *expérimentale*, reproduction en série chez l'animal de ce cancer sous toutes ses formes anatomiques et évolutives par des substances cancérogènes et des régimes déséquilibrés.

3° Enfin, la troisième raison est d'ordre *étiologique* : c'est l'extrême fréquence de l'association du cancer primitif et de la cirrhose hépatique. La maladie semble de plus en plus fréquente sous nos climats, et l'allongement de la durée de survie des cirrhotiques, grâce aux traitements modernes, serait la grande cause de l'augmentation actuelle du nombre des hépatomes.

Les publications sur cette question sont très nombreuses, même en Europe et en Amérique du Nord où ce type de néoplasme est considéré comme relativement rare. Tous les cas diagnostiqués étant en général publiés, explique peut-être ce fait.

La thèse de Sabourin en 1881 et la célèbre monographie de Hanot et Gilbert en 1888 inaugurèrent, en France, l'étude vraiment scientifique de ce problème. Ces pionniers avaient déjà remarqué la fréquence de la cirrhose associée au cancer. Depuis 20 ans, de remarquables études d'ensemble se sont succédées et, en ce qui concerne notre pays, nous devons citer : Fiessinger et Leroux (1943, 3 cas), Bonfils, Richir, Sors et Mme Caron (1956, 11 cas), Benhamou et Fauvert (1958, 25 cas), dont l'étude anatomo-pathologique a été faite par L. Orcel, à Lyon : Plauchu, Girard, Ferroldi, Delahaye, Tommasi et Jacobowicz (1960, 28 cas), et enfin Cachin, Pergola et Ligneux (1961, 16 cas).

Notre propos n'est pas de faire une étude générale de cette question passionnante. Nous voulons seulement, à l'occasion de deux malades que nous avons suivis dans le Service de Notre Maître le Professeur Agrégé J. RISTELHUEBER, confronter nos données cliniques et para-cliniques avec celles des autres auteurs et essayer de faire le point sur certains problèmes diagnostiques et étiologiques.

OBSERVATION N° 1

ÉTUDE DES ANTÉCÉDENTS

- I — Sicilien en France depuis 1943, le malade Angelo B... est hospitalisé pour la première fois à l'hôpital de Saint-Denis en 1948, pour un syndrome infectieux pulmonaire qui rétrocede rapidement. A cette occasion est découverte une *uréthrite gonococcique* et, la positivité des réactions de B.W., Kahn et Meinicke fait évoquer la possibilité d'une syphilis associée. Il reçoit 3 millions de Pénicilline pendant 20 jours. La gonococcie semble guérie, les réactions sérologiques se négativent. La rapidité de ce virage, l'absence de trace de chancre, laissent un doute sur le diagnostic de syphilis. Le malade sort en bon état général, les radios thoraciques sont strictement normales.
- II — En août et septembre 1951, il fait un séjour en Sicile son pays d'origine. A son retour en France, il est hospitalisé à Saint-Denis en janvier 1952 pour des épisodes fébriles avec frissons, sueurs abondantes et rate palpable. Les clichés pulmonaires sont normaux, la numération — formule sanguine montre une anémie à 3 304 000 GR, 8 600 GB avec neutropénie, la vitesse de sédimentation est accélérée, l'urée sanguine normale.
- Le diagnostic de paludisme contracté pendant son séjour en Sicile est considéré comme probable, mais les recherches répétées de l'hématozoaire sont négatives. Il sort sans diagnostic précis.
- III — Il est à nouveau hospitalisé à Saint-Denis en avril 1952 car les épisodes fébriles avec frissons, les sueurs, le mauvais état général ont persisté. Le diagnostic de *Brucellose* est porté grâce aux examens de laboratoire :
- Numération-formule sanguine : 3 240 000 GR
1 850 GB avec 48 % de polynucléaires.
 - Vitesse de sédimentation accélérée.
 - Positivité du séro-diagnostic des Brucelloses :
 - *Brucella mélitensis* = + au 1/500°
 - *Brucella abortus* = + au 1/500°
 - Positivité de l'intra-dermo-réaction à la mélitine.
- Le traitement par la chloromycétine, puis par la terramycine, confirment le diagnostic en donnant des résultats spectaculaires : chute de la fièvre, amélioration rapide de l'état général, diminution de la splénomégalie, réparation progressive de la formule sanguine.
- IV — Nouvelle hospitalisation en novembre 1953 pour une *Néphrite aiguë œdémateuse et albuminurique*. Apparition, à la suite d'une angine érythémateuse, d'une albuminurie et d'œdèmes blancs et mous au niveau des chevilles. L'état général est bien conservé. L'examen est

négatif en dehors de la gorge rouge, des œdèmes des membres inférieurs et d'un hippocratisme digital qui serait apparu depuis 5 mois seulement. L'urée sanguine est à 0,50 g ‰. La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation sont normales, l'albuminurie se négative rapidement. Les protides totaux sont à 66 g ‰ et le rapport albumine/globulines est de 1,06. Le séro-diagnostic de Wright est très positif : 1/2560. *La radio thoracique est strictement normale.* Le malade sort guéri, sans œdèmes et sans séquelles urinaires.

V — Cinquième hospitalisation en mai 1957, pour bronchorrhée chronique surtout matinale et à poussées hivernales. L'examen physique est négatif et l'examen radiologique du thorax ne décele aucune anomalie.

VI — Avant-dernière hospitalisation.

Le malade alors âgé de 40 ans est hospitalisé dans le Service le 5 avril 1960 pour : des douleurs scapulaires droites, une fièvre modérée et variable et, surtout, la découverte récente d'une *image anormale de la coupole diaphragmatique droite*.

Apyrétique à l'entrée, il le restera durant les 45 jours de son séjour. Il en sera de même de l'état général excellent; le poids restera à 60 kgs, normal chez cet homme. Appétit normal, conservation des forces, aucun trouble digestif. Le seul signe fonctionnel est l'existence de la douleur scapulaire, assez intense pour troubler le sommeil et résistante aux antalgiques habituels.

A l'examen on note :

- Appareil respiratoire : normal, en particulier aucune anomalie clinique de la base droite.
- Cœur et vaisseaux : rien à signaler, tension artérielle = 13-8.
- Appareil nerveux : aucun signe subjectif ou objectif d'intoxication éthylique n'est retrouvé. Le malade avoue ne jamais boire d'alcool.
- Abdomen : foie normal, rate palpable, mobile avec les mouvements respiratoires.

La *radiographie simple du thorax* (Fig 1) révèle une curieuse image au niveau de la coupole droite : opacité assez régulièrement arrondie, en tiers de sphère, surplombant le diaphragme et semblant faire corps avec lui, mais moins dense. Nous l'avons caractérisée par l'expression « image en coucher de soleil ». Des tomographies faites quelque temps auparavant précisent qu'elle est interne et assez antérieure, à 12 centimètres du plan postérieur.

Une série d'*examens complémentaires* ont donné les résultats suivants :

- Urée sanguine = 0,30 g ‰. Culot urinaire = normal.
- Numération-formule sanguine = 3 152 000 hématies, 2 000 leucocytes 130 000 plaquettes. La vitesse de sédimentation est à : 20-40-73.
- - Ponction médullaire : sensiblement normale sauf une augmentation des érythroblastes basophiles orthochromatiques.
- Les réactions classiques de la syphilis et le test de Nelson sont négatifs.
- Bilan hépatique : Tests de Hanger et de Gros sont négatifs. Le thymol-test est à 8 unités Vernes.
Cholestérol total = 1,29 g ‰.
Protides totaux = 73 g ‰, Sérum-albumine = 37;

Globulines = 36, Rapport Alb./Glob. = 1,03.

Fer sérique = 130 mg.

Taux de prothrombine = 80 %.

Au total : Chez ce malade de 40 ans, en bon état général, admis pour des douleurs scapulaires droites et, chez lequel, on découvre une image « en coucher de soleil » de la coupole diaphragmatique droite, se pose le problème d'une éventuelle hydatidose hépatique. Par ailleurs, le bilan hépatique est normal hormis une légère baisse de l'albuminémie et du taux de la prothrombine.

La réaction de *Casoni* est positive, mais la réaction de fixation hydatique de Weinberg est négative.

On décide alors de pratiquer une **splénoportographie** (Fig. 2) qui donne les résultats suivants :

— Pression splénique élevée à 33 cm. d'eau.

— Vasculogramme : Injection correcte de la veine splénique et du tronc porte. Les branches portales intra-hépatiques sont bien visibles et en position normale.

Surtout, existence d'une importante voie de détournement du sang porte vers l'estomac par l'intermédiaire de la veine coronaire stomacique.

— Hépatogramme : Faiblement opacifié. Pas d'image lacunaire évidente.

Cet examen n'ayant apporté aucun élément décisif en faveur du kyste hydatique, une **Laparoscopie avec ponction-biopsie** du foie est pratiquée le 30 avril 1960.

Résultat de la *Laparoscopie* : « Le foie ne présente pas d'aspect kystique comme on aurait pu le penser, mais il a l'aspect nodulaire d'une cirrhose post-nécrotique. Même aspect sur les deux lobes. La vésicule biliaire paraît normale. »

« Résultat de *ponction-biopsie* faite au cours de l'examen précédent :

1° *Il existe en effet une lobulation cirrhogène nette du parenchyme hépatique découpé en lobules par des travées fibreuses annulaires péri-portales.*

2° *Dans ces travées fibreuses on trouve des néo-canalicules et dans deux d'entre-elles surtout, un infiltrat mononucléé, témoin de la portite inflammatoire.*

3° *Dans les lobules parenchymateux on constate :*

— *Deux petits foyers fibreux péri-portaux peu étendus.*

— *Plusieurs zones centro-lobulaires faites de cellules hypertrophiées dont la grande taille, les noyaux hyperchromatiques, volumineux, souvent multiples, contrastent avec l'aspect des cellules voisines plus petites et régulières. Bien que les grandes cellules en question n'aient pas l'aspect « clair » habituellement décrit, il s'agit certainement d'éléments en souffrance, séquelles des poussées de nécrose antérieures.*

On trouve dans le cytoplasme de ces cellules des granulations leur donnant un aspect hétérogène et de fines vacuoles lipidiques,

alors que le reste du parenchyme hépatique en est totalement dépourvu.

- *Dans la zone des cellules hypertrophiées, les cellules de Kupffer sont très hypertrophiées également.*
- *Il ne persiste pas de surcharge pigmentaire.*

En conclusion, *l'image histologique cadre parfaitement avec une cirrhose de Mallory-Marchant : la lobulation cirrhogène, les altérations parenchymateuses et notamment l'hypertrophie de certaines cellules, la portite inflammatoire, sont en faveur de ce diagnostic. »*

(Madame CONTE-MARTI).

Reprenant alors l'interrogatoire, on retrouve l'existence il y a 4 ans d'un *épisode ictérique passager avec urticaire*. On refait et on complète le bilan :

- Numération sanguine : 4 080 000 GR, 4 000 GB.
- Urée sanguine = 0,35 g/litre.
- Bilan hépatique : Réactions de Hanger et de Gros sont négatives, le thymol-test est à 5 unités Vernes.
Cholestérol total = 1,18 g/litre.
Protides totaux = 78 g/litre, Sérine = 43, Globuline = 35 et rapport S/G = 1,2.
Taux de prothrombine = 80 %.
- Bilan hydro-électrolytique : normal.
- Radiographies après baryte de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum : normales et en particulier les clichés œsophagiens montrent l'absence de varices avec conservation des plis.
- Une cholécystographie faite quelque temps auparavant avait été normale.

Conclusion : Le malade quitte le service le 21 mai 1960, en bon état général, avec le diagnostic de cirrhose post-nécrotique de Mallory-Marchant. Biologiquement le bilan hépatique est normal. Il n'y a pas de varices œsophagiennes sur les clichés radiologiques, mais la splénoportographie suggère un certain degré d'hypertension portale. L'image « en coucher de soleil » de la coupole n'a pas été complètement élucidée. Les douleurs scapulaires ne sont calmées que par des injections locales de novocaïne. Un traitement par les corticoïdes est prescrit.

Résumé des antécédents pathologiques principaux

- 1° Une uréthrite gonococcique en 1948.
- 2° Une brucellose en 1952.
- 3° Une néphrite aiguë œdémateuse et albuminurique post-angineuse en 1953.
- 4° Un épisode ictérique passager qui n'a pas inquiété le malade en 1956.
- 5° Une cirrhose post-nécrotique de Mallory-Marchant en 1960.

DERNIÈRE HOSPITALISATION

Le malade est hospitalisé pour la dernière fois le 22 juin 1960, soit un mois environ après sa sortie.

Il *se plaint* alors : de la réapparition des douleurs scapulaires droites, de douleurs abdominales à type de coliques avec diarrhées, d'éructations gazeuses nombreuses et d'une altération de l'état général : céphalées, fièvre à 39°6, de sueurs très abondantes, anoréxie et asthénie, et enfin amaigrissement de 3 kg. environ.

L'examen à l'entrée donne les résultats suivants :

- Malade très fatigué, fébrile, couvert de sueurs, se plaignant continuellement de la tête et de l'épaule. Les conjonctives sont très légèrement subictériques mais la coloration des téguments est normale. Nombreux hématomes spontanés au niveau des membres.
- Appareil respiratoire : normal, en particulier la base droite.
- Appareil cardio-vasculaire : normal, tension artérielle = 13-8, pouls à 120.
- Appareil nerveux : normal.
- Pas d'adénopathies, la rate est palpable.
- Au niveau de l'appareil digestif : la langue est humide et propre, il n'existe pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de météorisme. Le foie déborde le rebord costal de un travers de doigt, il est ferme.

Les *examens complémentaires* faits les premiers jours montrent :

- Bilan hématologique :
Numération-formule sanguine — 3 600 000 GR, 3 200 GB, 140 000 plaquettes.
Temps de saignement = 2 minutes. Temps de coagulation = 8 minutes.
Signe du lacet = positif.
- Bilan hépatique :
Taux de prothrombine = 32 %.
Test de tolérance à l'héparine = Témoin : 10, Malade : 23.
Recherche de sels et pigments biliaires dans les urines = négative.
Dosage de la bilirubinémie totale = 5 mg/litre.
Dosage des Transaminases sériques : SGOT = 20 unités.
SGPT = 6 unités.
- Radio pulmonaire : On retrouve l'image identique de voussure de la coupole droite.

En résumé, au terme de la première semaine, il s'agit d'un homme de 40 ans, aux nombreux antécédents, atteint de cirrhose post-nécrotique avec une image anormale de la coupole droite et qui est hospitalisé pour fièvre, douleurs scapulaires droites, altération de l'état général et chez lequel on découvre à l'examen des hématomes spontanés, une rate palpable et des conjonctives légèrement subictériques. Les examens complémentaires montrent une anémie avec leucopénie et une chute de la prothrombine à 32 %.

C'est alors que survient un *accident brutal* qui va précipiter l'évolution fatale en 13 jours :

Dans la matinée du 28 juin 1960, le malade appelle, car très brutalement

sont apparus une douleur atroce de la région thoracique antérieure et épigastrique avec polypnée très intense, angoisse et état de choc : faciès pâle et couvert de sueurs, tension artérielle : 11-7, pouls petit et mal frappé à 120. Fièvre à 38°2. Un électrocardiogramme demandé d'urgence ne montre pas de signe d'infarctus myocardique. La numération montre 4 080 000 GR et 4 800 GB. Le taux de la prothrombine est à 66 %. Ce syndrome qui va persister 24 heures s'accompagne de cyanose dans l'après-midi et de tendance au collapsus dans la nuit (TA : 8-5).

Le lendemain, la douleur persiste, la dyspnée s'est atténuée, un clocher fébrile se dessine et une hémoptysie modérée apparaît. La tension artérielle est remontée spontanément à 12. Un nouvel ECG ne montre rien de particulier. Il n'y a pas de signes biologiques d'hyper-coagulabilité sanguine.

Les jours suivants, douleur et dyspnée modérées, persistance de l'hémoptysie, fièvre stabilisée à 38°. L'ECG reste normal. Le malade a-t-il fait une embolie pulmonaire ? On ne peut qu'évoquer le diagnostic car les tests de coagulation restent normaux, et à un examen soigneux on ne retrouve pas de point de départ à l'embol.

Les 2 et 3 juillet se constitue un foyer pulmonaire gauche sans traduction radiologique (pas de signes en foyer ni d'épanchement pleural à la radio). La vitesse de sédimentation est accélérée, le taux de la prothrombine est à 56 %, les transaminases sériques sont augmentées dans leurs deux fractions (SGOT = 250, SGPT = 240).

Un traitement d'épreuve à l'émétine ne modifie guère l'évolution. Un séro-diagnostic de Wright est positif à 1/640 : l'association de douleurs, de leucopénie, de sueurs, de fièvre oscillante et les antécédents faisaient penser à une éventuelle rechute de brucellose.

La survenue brutale d'une abondante *hématémèse* (3/4 de litre) le 5 juillet 1960, va modifier le pronostic et réduire le nombre des diagnostics envisagés. A l'examen clinique, la rate n'est plus perçue, le foie déborde toujours le rebord costal de un travers de doigt, il n'y a pas d'ascite ni de circulation collatérale, pas d'ictère manifeste. Nous avons soulevé alors les hypothèses suivantes :

- 1° Cancer du foie greffé sur une cirrhose avec hémorragie intra-tumorale.
- 2° Hématémèse par hypertension portale chez un cirrhotique, sans rapport avec l'épisode aigu actuel.
- 3° Septicémie avec pyléphlébite chez un cirrhotique.

Le lendemain, devant la persistance des hématémèses auxquelles s'associaient des méloenas et la tendance au collapsus malgré les transfusions et les vaso-constricteurs (Levophed), une sonde à double ballonnets de Blakmore est mise en place et le restera pendant 3 jours. Durant cette période se produit une très nette amélioration. En effet, la tension artérielle remonte et se maintient au-dessus de 10, le chiffre des globules rouges se répare, l'hématocrite se rapproche de la normale. L'aspiration gastrique ramène des quantités de sang de plus en plus minimes, les mélœnas se raréfient et sont peu abondants. Enfin, le malade se sent mieux et urine bien.

Un bilan biologique fait durant les deux premiers jours donne les résultats suivants :

- Numération-formule sanguine : 4 064 000 GR, 32 700 GB dont 94 % de polynucléaires neutrophiles.

Hématocrite = 32 %, puis 44 %.

- Ionogramme = Na : 125 meq, K : 5 meq, Cl : 87 meq, RA = 48 volumes.
- Urée sanguine = 1,80 g/litre.
- Glycémie = 1,36 g/litre. Le malade recevait du sérum glucosé en I.V.
- Cholestérol total : 1,33 g/litre.
- Protides totaux = 55 g/litre.
- Taux de la prothrombine = 43 %.
- Sels et pigments biliaires dans les urines = + + +.

Trois jours après le début de l'hématémèse et deux jours après la pose de la sonde, apparaissent un ictère franc et une ascite de moyenne abondance. Le malade est très fatigué, obnubilé avec des phases d'agitation. Le 9 juillet 1960, l'examen clinique difficile semble montrer un épanchement pleural de la base droite. On ne trouve pas d'œdèmes ni de circulation collatérale. Par contre, un hoquet continuél gêne continuellement le malade. La sonde de Blakmore est retirée ce matin-là. Il ne se produit pas de nouvelles hémorragies pendant 24 heures. Mais le lendemain matin une nouvelle hématémèse survient suivie de mœna très abondant et le malade meurt malgré des transfusions répétées.

En résumé :

Cet homme de 40 ans est entré dans le service avec le diagnostic de cirrhose post-nécrotique et une image non élucidée de la coupole droite. Il était de plus fébrile, avait une splénomégalie, un début d'altération de l'état général, une anémie avec leucopénie, des hématoses spontanés des membres et un taux de prothrombine à 32 %.

Une semaine après survient un accident brutal au sujet duquel on évoque une embolie pulmonaire dont on ne découvre pas le point de départ.

Six jours après cet accident surviennent des hémorragies digestives abondantes et répétées, en même temps que la splénomégalie disparaît. Le saignement s'arrête après la mise en place d'une sonde à double ballonnets. Mais apparaissent alors une ascite et un ictère franc généralisé. Le malade meurt dans le collapsus par reprise des hémorragies un jour après l'enlèvement de la sonde.

L'évolution a été constamment fébrile avec vers la fin une formule sanguine d'infection.

La rapidité de la décompensation de cette cirrhose fait penser à un cancer du foie.

Autopsie : Gros foie avec micro-nodules. Dans le lobe gauche une zone avec des nodules plus irréguliers. Surtout, correspondant à l'image en coucher de soleil sous diaphragmatique, un remaniement complet du parenchyme hépatique du lobe droit.

- Rate augmentée de volume et congestive.
- Poumons : infarctus du lobe moyen droit.
- Plèvres : épanchement.
- Œsophage, estomac : pas de lésion macroscopique, mais des varices œsophagiennes.

L'examen histologique révélait un *Hépatome* :

« Le fragment prélevé au niveau du lobe gauche montre l'image caractéristique d'une hépatite chronique avec cirrhose très accusée se compliquant par l'existence d'importantes lésions de nécrose à caractère ischié-

mique, des nappes plus ou moins vastes de parenchyme hépatique qui forment des amas polycycliques au niveau desquels le dessin trabéculaire est conservé et qui présente souvent à la périphérie une réaction inflammatoire banale intense. Très nombreux canalicules biliaires.

Les fragments prélevés à droite montrent une structure absolument identique, mais les phénomènes nécrobiotiques paraissent beaucoup plus accusés et l'on ne retrouve pratiquement plus de cellules hépatiques vivantes. Il existe par contre un nombre accru de néo-canalicules dont les caractères deviennent souvent suspects. Il existe enfin au centre d'un des fragments, une plage tumorale relativement limitée et où les caractères des cellules sont nettement ceux d'un épithélioma atypique et dont l'origine primitive me paraît probable.

Il s'agit donc en résumé, sur un terrain de cirrhose extrêmement accusé, d'un foyer tumoral dont la partie évidente est très limitée mais qui s'entoure de nappes diffuses dont la nature tumorale ne peut être guère reconnue sans l'identification préalable du foyer principal. Leur aspect ischiémique pourrait évoquer des oblitérations vasculaires par embolies mais je n'ai pu constater aucune image permettant d'affirmer cette hypothèse. »

(M. le Docteur MAURICE PERROT).

OBSERVATION N° 2

Le malade Fernand M..., âgé de 59 ans, est admis le 11 octobre 1960 dans le service du Professeur Agrégé J. Ristelhueber, au Centre Hospitalier de Saint-Denis, pour altération récente de l'état général, hépatomégalie et éthylisme chronique.

L'ÉTUDE DES ANTÉCÉDENTS RÉVÈLE :

- 1° Des troubles veineux des membres inférieurs à type de varices et de phlébites répétées, depuis de longues années.
- 2° Une hospitalisation en 1955, à Saint-Denis, pour un *purpura* thrombopénique aigu (40 000 plaquettes). La thrombopénie s'est réparée progressivement (92 000 puis 116 000). La moelle était normale et aucune étiologie n'a été retrouvée. L'*éthylisme* est avoué et les *tests hépatiques* sont déjà légèrement perturbés :

— Taux de prothrombine = 52 %
— Cholestérol total = 1,54 g ‰, estérifié = 1 g ‰
— Mac-Lagan = 14 unités Vernes
— Hanger = + + +
— Gros = +, 0,8 cm³

- 3° En septembre 1959, à l'occasion d'une altération de l'état général avec amaigrissement de plusieurs kilos, son médecin découvre une *hépatomégalie*.

Un nouveau bilan est pratiqué :

- Urée sanguine = 0,34 g ‰
Cholestérol total = 2,41 g ‰, estérifié = 1,84 g ‰, R = 0,76
- Mac-Lagan = 36° Vernes
— Hanger = + + +
- Rouge colloïdal = + + +
- Taux de prothrombine = 68 %

La numération-formule sanguine est normale hormis un chiffre de 4 050 000 GR.

Sont aussi pratiqués des examens radiologiques de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum, qui ne montrent aucune lésion organique, ni hernie, ni varices.

Rapidement sous l'influence du traitement le malade reprend du poids et des forces.

- 4° Au mois de mars 1960, de nouveaux examens sont pratiqués : légère anémie à la numération-formule sanguine, fibrinémie à 3,40 g ‰, enfin les tests de floculation sont toujours perturbés : Mac-Lagan = 58° Vernes, Hanger = + + +, Rouge colloïdal = + + +

A L'ENTRÉE DANS LE SERVICE :

Monsieur M..., se plaint de douleurs abdominales vagues, post-prandiales, à type de brûlures, sans périodicité nette. Depuis 15 jours, fatigue, inappétence, amaigrissement notable (3 kgs). Diarrhée faite de selles liquides et glaireuses. Mais il n'y a ni fièvre, ni hémorragie digestive. Trois litres de vin rouge par jour sont facilement avoués depuis 40 ans.

L'examen les premiers jours de l'hospitalisation montre :

- Un homme apyrétique, légèrement amaigri, aux conjonctives et téguments subictériques. Nombreuses taches purpuriques sur tout le corps, auxquelles s'associent des varicosités des pommettes et des varices et des séquelles d'ulcère variqueux aux membres inférieurs.
- L'examen du thorax est cliniquement normal.
- L'auscultation cardiaque est normale, le pouls bat régulièrement à 80, la tension artérielle : 13-9.
- Des signes discrets d'éthylisme chronique sont retrouvés à l'examen neurologique.
- La paroi abdominale est flasque, hypotonique, parcourue d'une très nette circulation collatérale. Il existe une ascite modérée avec matité dans les flancs. La rate n'est pas perçue. Le foie est très gros : son bord inférieur déborde le rebord costal de 6 cm. 1/2 au niveau de la ligne mammelonnaire. De consistance dure, sa surface est irrégulière et on perçoit 2 à 3 nodules dont un très gros, « en verre d'horloge », sur la face antérieure du lobe droit. Le toucher rectal est normal.

Le résultat des examens complémentaires :

1° Radiographie du thorax :

- Champs pulmonaires normaux.
- Coupes diaphragmatiques de morphologie normale mais la droite est nettement surélevée par rapport à l'autre.

2° Dosage de l'urée sanguine = 0,70 g ‰.

3° Numération-formule sanguine — 4 000 000 GR, 3 000 GB, 220 000 plaquettes.

Vitesse de sédimentation accélérée = 23-51-90.

Temps de saignement et de coagulation sont normaux.

4° Bilan hépatique :

- Taux de prothrombine = 100 ‰
- Cholestérol total = 2,60 g ‰
- Protides totaux = 78 g ‰, Sérine = 30, Globuline = 48

$$\text{Rapport } \frac{S}{G} = 0,66$$

- Sels et pigments dans les urines = + + +
- Tests de floculation perturbés =
Mac Lagan : 58° Vernes
Hanger : + + +
Rouge colloïdal : + + +

5° Examen radiologique gastro-duodénal : Petite niche de la petite courbure sous-tubérositaire qui demande à être revérifiée par un examen

orienté. De plus, multiples calcifications dans l'aire de projection pancréatique.

Au total : Chez cet homme de 59 ans, éthylique chronique, il s'agit d'une cirrhose hypertrophique en voie de décompensation avec un bilan hépatique perturbé. Mais la palpation du foie a révélé la présence de nodules très suspects. On décide de pousser les investigations en pratiquant le 18 octobre 1960 une

LAPAROSCOPIE :

« La laparoscopie montrè bien la face supérieure du lobe droit du foie, de couleur rouge brunâtre avec, dans la partie gauche de ce lobe, un aspect mamelonné avec péri-hépatite. Légèrement à droite de cette région on voit une bosselure arrondie, régulière, de la taille d'une mandarine, correspondant à la masse perçue à la palpation. Le bord inférieur ne peut être vu étant donné l'hépatomégalie, on ne voit pas non plus la vésicule, l'exploration restant limitée à la face supérieure du lobe droit du fait :

1° de l'ascite,

2° du ligament falciforme qui est sur un plan presque frontal, cachant le lobe gauche.

On surseoit à la ponction-biopsie au niveau de cette masse arrondie et régulière afin de ne pas prendre le risque d'une hémorragie sur un éventuel nodule tumoral.

Conclusion : Aspect de cirrhose hypertrophique à gros nodules avec présomption d'une masse hépatique tumorale. »

ÉVOLUTION :

L'état du malade s'est ensuite très rapidement aggravé avec augmentation et reproduction rapide de l'ascite et accentuation de l'ictère. Il sombre progressivement dans la grande insuffisance hépatique avec troubles importants de la conscience (coma, « flapping tremor ») et hématomésès. Le traitement : réhydratation, arginine, antibiotiques, ne peut empêcher le décès de survenir le 3 novembre 1960, soit environ 3 semaines après l'admission.

AUTOPSIE :

A l'ouverture, ascite de discrète abondance faite d'un liquide marron. Hépatomégalie nette. La surface du foie est irrégulière, parsemée de petits nodules. On retrouve la déformation « en verre d'horloge » sur la face supérieure du lobe droit, mais contrairement à ce qui avait été vu en laparoscopie, elle a le même aspect nodulaire que le reste du foie. La vésicule est très distendue. La rate n'est pas augmentée de volume. A la coupe : aspect cirrhotique, sans nodule néoplasique macroscopiquement visible. Prélèvement d'un fragment hépatique pour examen histologique.

Conclusion : Cirrhose à gros nodules, sans pégatome macroscopique.

CONCLUSION : Décompensation récente et très rapide d'une cirrhose éthylique hypertrophique et décès dans un tableau de grande insuffisance hépatique avec troubles de la conscience et hématomésès. La palpation du

foie et la laparoscopie ainsi que l'allure évolutive suggèrent fortement le cancer sur cirrhose, mais l'examen macroscopique du foie ne permet pas de l'affirmer.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE RÉVÉLAIT UN HÉPATOME TRABÉCULAIRE :

« Le volumineux fragment de foie examiné montre une image générale cirrhotique, le parenchyme étant cloisonné par de nombreuses traînées fibreuses, mais ces nodules ne sont pas constitués par des travées hépatiques normales mais par des boyaux tumoraux trabéculaires séparés les uns des autres par une très importante circulation capillaire sinusoidale, l'endothélium des vaisseaux étant à peu près partout visible à la périphérie des trabécules.

Cytologiquement, ceux-ci montrent un degré assez marqué d'anaplasie cellulaire, mais l'activité mitotique reste faible. Pas de surcharge pigmentaire. Quelques plages de nécrose massive au centre de certains des lobules. Ce n'est qu'en des points très rares et très limités que l'on retrouve des petits groupes de cellules hépatiques restées à peu près normales à l'intersection des cloisons fibreuses.

Il convient enfin de noter l'existence d'images d'envahissement de quelques vaisseaux portes.

Il s'agit, en résumé, d'une tumeur primitive du foie dont la malignité ne me paraît pas douteuse et méritant l'étiquette d'hépatome trabéculaire. »

(Docteur MAURICE PERROT).

COMMENTAIRES

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE

Le cancer primitif du foie est une maladie rare en Europe et en Amérique du Nord, puisque sa fréquence se situe entre 0,1 et 0,2 % des malades hospitalisés (Benhamou et Fauvert : 0,10 %, Plauchu et collab. : 0,14 %).

De nombreuses statistiques ont amplement démontré l'extrême fréquence de ce cancer en Extrême-Orient et en Afrique Noire. Pour donner un exemple, sur les 2.123 malades hospitalisés par Payet dans son service à Dakar au cours de l'année 1954, 81 mouraient du cancer primitif, soit 3,7 %.

D'autre part, si sur 100 autopsies on compte 1 à 3 % de cancer primitif en Afrique, ce chiffre est 10 fois moins élevé en Europe et en Amérique (0,1 à 0,3 %). La comparaison de la fréquence du cancer primitif par rapport à l'ensemble de tous les autres cancers extra-hépatiques est aussi très significative. Ainsi, si le pourcentage moyen est, en Europe, de 1 % (0,2 à 1,5 %), il est en moyenne de 50 % parmi les populations de races Jaunes et Noires. Payet, à Dakar, sur 593 cancers hospitalisés de 1952 à 1959 compte 524 cancers primitifs du foie soit 88,3 %; Berman sur 772 cas signale 670 cancers primitifs soit 86,8 %.

La maladie est donc rare en Europe et en Amérique du Nord, cependant, une certaine *augmentation* des cas semble se dessiner depuis quelques années dans ces territoires. Trois causes peuvent expliquer cette augmentation. Un facteur général : l'allongement de la durée moyenne de la vie, phénomène qui accroît l'incidence de tous les cancers en général. Deux facteurs plus particuliers à la France et au cancer primitif : d'une part, la fréquence de la cirrhose du foie dans notre pays et, d'autre part, l'augmentation de la survie des cirrhotiques d'où la plus grande chance qu'ont ces malades de développer un cancer hépatique.

1° FACTEUR RACIAL : Cette notion, bien étudiée par Payet et ses collaborateurs, nous paraît importante. Tous leurs malades étaient des Africains de race Noire soudannaise. Or les individus de cette même race mais vivant à l'européenne, en ville, à l'Université, ne font pas plus de cancers primitifs du foie que les Blancs. Il en est de même aux États-Unis où le Noir Américain réagit exactement comme le Blanc. Enfin, les Noirs de la Réunion et des Antilles, adaptés à des genres de vie se rapprochant de ceux des Européens, ne font pas plus de cancers primitifs que ces derniers. Ces quelques exemples montrent qu'il ne s'agit pas d'une véritable prédisposition raciale, mais surtout du genre de vie et de multiples facteurs d'environnement qui modifient les structures hépatiques, provoquent très souvent une cirrhose du foie, terrain de prédilection au développement d'une tumeur maligne.

2° AGE DES MALADES : Le tableau suivant donne une idée de l'âge de survenue de la maladie en France et en Afrique.

Auteurs	Âge moyen	Ages extrêmes	
FIESSINGER et LEROUX, 1943, 3 cas	62,7	53	79
RICHIR, BONFILS et collab., 1956, 11 cas	61	49	79
BENHAMOU et FAUVERT, 1958, 25 cas	59,7	40	77
PLAUCHU et collab., 1960, 28 cas	62		
CACHIN, PERGOLA et LIGNEUREUX, 1961, 16 cas	63	45	84
PAYET et collab., 1956, 240 cas, Dakar	35 85 % des cas de 25 à 45 ans	13	77
BERMAN, 443 cas (1925-1944), Afrique du Sud	82 % des cas de 21 à 40 ans		

On constate ainsi qu'en France les malades font un cancer primitif du foie à un âge qui correspond aussi à la plus grande fréquence des cancers en général (nos malades avaient respectivement 40 et 59 ans). Ceci s'oppose à ce que l'on constate en Afrique Noire. Néanmoins, des cas sont décrits en France et en Amérique chez des enfants (Lelong, Alagille et collab. 1961) et un cas d'hépatome survenu chez un homme de 20 ans a été récemment publié par Chevat et Laribaud (1961). Ce facteur d'âge est important car il s'agit aussi, selon la zone géographique considérée, de la plus grande fréquence de la cirrhose hépatique si souvent associée.

3° SEXE DES MALADES : Nos malades étaient de sexe masculin et présentaient tous les deux un hépatome. Dans toutes les statistiques le cancer primitif du foie est trois à quatre fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Cette proportion est encore plus marquée si l'on ne considère que les hépatomes (le cholangiome se trouvant en nombre égal dans les deux sexes). Existe-t-il un facteur carcinogène lié au sexe ? Peut-être, car la cirrhose, considérée comme un facteur étiologique important du cancer primitif, n'est pas rare chez la femme.

4° FACTEURS ASSOCIÉS ET ANTÉCÉDENTS : Les affections les plus variées peuvent coexister ou être retrouvées dans les antécédents des malades atteints de cancer primitif du foie : paludisme, tuberculose, syphilis parasitoses diverses, malnutrition, hémochromatose, éthylisme, hépatite à virus... S'il est actuellement difficile de leur donner, dans la genèse du cancer primitif, un rôle précis, par contre ces facteurs jouent vraisemblablement un rôle non négligeable dans l'apparition de la sclérose hépatique considérée, par de nombreux auteurs, comme une cause favorable du cancer primitif.

Nous relevons chez notre premier malade : une gonococcie, une néphrite albuminurique et œdémateuse et, surtout une brucellose et, semble-t-il, une hépatite virale causes possibles de la cirrhose post-nécrotique.

Notre deuxième malade présentait un éthylisme important et de longue durée qui était complètement absent chez le premier.

CLINIQUE

I — LES SIGNES RÉVÉLATEURS.

Les tumeurs se développant dans des organes pleins et volumineux peuvent rester cliniquement muettes pendant longtemps.

Les premiers signes apparaîtront après une phase de latence de durée variable selon le type de la tumeur et le viscère considéré. La masse aura alors, soit atteint la surface, soit comprimé ou envahi un organe voisin (signes d'emprunts), soit enfin, elle aura pu envoyer inopinément une métastase à distance. Dans certains cas, sa seule présence suffira à entraîner des troubles généraux non spécifiques (amaigrissement, anorexie, fièvre) qui peuvent précéder les autres signes ou coexister avec eux. Le foie, par son volume et sa large surface, sa position de « laboratoire central » de l'organisme, contigu à un grand nombre d'organes, offre à une néoformation se développant en lui, la possibilité de se révéler par une symptomatologie très variée.

Nous avons réuni, dans le tableau suivant, trois statistiques récentes indiquant la fréquence des principaux signes qui ont justifié l'hospitalisation de malades atteints de cancer primitif du foie.

	Benhamou et Fauvert, 1958, 25 cas	Plauchu et collab., 1960, 28 cas	Cachin et collab. 1961, 16 cas
Atteinte état général	16 %	43 %	6,2 %
Fièvre isolée		14 %	6,2 %
Ascite	44 %	10 %	31 %
Douleurs hypoc. droit	24 %	7 %	
Edèmes		7 %	
Hémorragie digestive	4 %	3,5 %	12,5 %
Apparition tumeur		3,5 %	12,5 %
Epistaxis		3,5 %	
Infection pulmonaire	4 %		
Insuffisance cardiaque			12,5 %

En pratique, une telle classification est évidemment assez théorique, car les raisons de la consultation sont en général multiples. Ainsi, notre premier patient se plaignait de douleurs scapulaires, d'un léger fléchissement de l'état général et de fièvre. Le deuxième avait maigri, présentait des douleurs abdominales et des troubles digestifs. Dans l'ensemble, les

signes qui les premiers attirent l'attention sont : l'ascite, l'atteinte de l'état général, les douleurs de l'hypocondre droit et la fièvre.

Une cirrhose étant souvent intriquée au cancer primitif, il est très difficile d'affirmer quels sont les signes réellement révélateurs de la tumeur maligne.

II — LES MANIFESTATIONS CLINIQUES LES PLUS SOUVENT RENCONTRÉS.

Nous référant aux trois publications françaises les plus récentes, nous avons groupé dans le tableau suivant, la fréquence des principales manifestations cliniques.

	Benhamou et Fauvert, 1958, 25 cas	Plauchu et collab., 1960, 28 cas	Cachin et collab., 1961, 16 cas
Amaigrissement	88 %	89 %	56 %
Ascite	84 %	39 %	50 %
Hépatomégalie	80 %	97 %	81 %
Ictère	80 %	32 %	50 %
Douleur abdominale	48 %	50 %	43 %
Fièvre	44 %	25 %	37 %
Œdèmes membres inférieurs	36 %	50 %	
Pleurésie	32 %	14 %	
Hémorragies digestives	28 %	10 %	12 %
Epistaxis		7 %	
Hémopéritoine aigu	16 %		6 %
Splénomégalie clinique			12 %

1° L'AMAIGRISSEMENT. — Hanot avait qualifié le cancer primitif du foie de « maladie cachectisante », indiquant déjà combien l'amaigrissement était un signe important de la maladie. Il est en effet très fréquent, mais il ne prend vraiment toute son intensité qu'à la phase terminale de l'affection. Au début, il est modéré et l'on sera rarement amené à examiner des malades cachectiques. Nos patients accusaient à l'entrée une perte de poids d'environ trois kilos. Ils ont, certes, maigri au cours de l'évolution, mais sans présenter de véritable fonte musculaire. L'extrême rapidité de l'évolution explique peut-être ce fait (20 et 18 jours).

2° L'HÉPATOMÉGALIE. — C'est le fait majeur car le plus *constant*.

Il est retrouvé respectivement dans 80 %, 97 %, et 81 % des cas par Benhamou et Fauvert, Plauchu et collaborateurs, Cachin, Pergola et Ligneu-

reux. Elle est variable selon chaque malade dans sa morphologie, ses dimensions, son développement, sa consistance.

Typique dans les formes tumorales de la maladie, son volume est considérable et augmente à des examens successifs. Dans les formes à type de cirrhose maligne, deux cas peuvent se présenter après évacuation de l'ascite. Tantôt il s'agit d'un foie tumoral qui évoque d'emblée le cancer. Tantôt le volume du foie est normal ou petit.

Il n'a jamais dépassé le rebord costal de plus de un travers de doigt chez notre premier malade. En réalité, la tumeur hépatique était à développement supérieure et refoulait la coupole diaphragmatique droite. Ces formes donnent, cliniquement, l'impression d'une absence d'hépatomégalie (Strong et Pitts, Plauchu et collaborateurs, Cachin et Pergola en ont chacun rapporté un cas). Elles ne doivent pas être confondues avec les cancers primitifs à petits foie (Sabourin, Hanot et Gilbert) et en particulier avec les formes à type de cirrhoses malignes évolutives à petits foie (Payet et Camain).

Notre deuxième malade présentait une hépatomégalie de dimension moyenne, développée dans toutes les directions. Sa particularité était l'existence à sa surface de plusieurs nodules dont l'un nous avait semblé plus gros que les autres, en « verre d'horloge ». Ce fait est rarement observé en France où le foie est, le plus souvent, lisse comme dans les cirrhoses banales. Il doit être considéré comme suspect et, dans notre propre cas, il a entraîné d'autres investigations.

Il faut enfin remarquer que l'hépatomégalie est presque constante dans les cancers primitifs sans cirrhose.

3° L'ASCITE. — Elle est certes plus fréquente au cours des cancers primitifs avec cirrhose, mais elle se voit également assez souvent dans les autres cas : ainsi, sur 19 cancers sans cirrhose, Plauchu et collaborateurs trouvent une ascite 6 fois alors qu'elle est retrouvée 6 fois sur 9 cancers avec cirrhose. D'apparition précoce dans les formes évoluant comme une cirrhose, elle survient en général à la phase terminale dans les autres formes. Elle est presque toujours accompagnée d'ictère ou de subictère alors que la circulation collatérale sous-cutanée est inconstante. La ponction retire habituellement un liquide citrin, pauvre en albumine, comme cela se voit dans les cirrhoses banales. Il peut devenir ou être d'emblée hémorragique, évoquant alors fortement le cancer hépatique.

Dans notre deuxième cas, l'ascite existait dès le début de l'évolution, modérée, avec subictère et discrète circulation collatérale. L'ascite et l'ictère sont, au contraire, apparus à la phase terminale chez notre premier malade. Le liquide était citrin dans les deux cas.

4° L'ICTÈRE ET LE SUBICTÈRE. — Sa fréquence est diversement appréciée par les auteurs : Berman : 45 %, Benhamou et Fauvert : 80 %, Plauchu et collaborateurs : 32 %, Cachin et Pergola : 50 %, Conte et Malvezin : 2 fois sur 7, soit 28 %. D'intensité variable, il est précoce ou tardif au cours de l'évolution.

Ainsi, chez notre premier malade, il n'est apparu qu'à la phase terminale en même temps que l'ascite. Notre deuxième malade était subictérique dès les premiers jours, avec présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Deux points méritent d'être notés : son égale fréquence qu'il s'agisse d'hépatome ou de cholangiome (40 % dans les deux cas pour Plauchu et collab.), et sa survenue aussi bien dans les cancers primitifs avec cirrhose que dans les cancers sans cirrhose (Benhamou et Fauvert : ictère 18 fois avec cirrhose et 2 fois sans, Plauchu et collab. : 55 % dans les deux formes).

Il est dû soit à la compression de la voie biliaire principale par une adénopathie cancéreuse ou par la tumeur elle-même, soit à des lésions parenchymateuses provoquées par la néoplasie ou par la cirrhose.

Si le diagnostic de cancer primitif du foie n'a pu être posé par ailleurs (clinique, examens complémentaires), le diagnostic avec l'ictère chez un cirrhotique est presque impossible à faire.

5° LES DOULEURS ABDOMINALES. — On les observe en France dans environ 50 % des cas. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez le Noir Africain et pour Payet : « La douleur doit être considérée en hépatologie tropicale comme un signe d'alarme de premier plan ».

Elles siègent le plus souvent dans l'hypocondre droit et irradient inconstamment vers l'épaule droite. Mais elles peuvent se manifester ailleurs, par exemple, au niveau du rachis (métastases) ou de l'hypocondre gauche, comme dans deux cas de Cachin, Pergola et Ligneureux.

Notre premier malade souffrait de manifestations douloureuses assez particulières. En effet, deux mois avant sa dernière hospitalisation, il se plaignait déjà d'une douleur très vive, isolée, de l'épaule droite, entraînant l'insomnie, rebelle aux antalgiques habituels. A cette époque, nous n'avions pas encore fait le lien entre ces scapulalgies et la compression du centre phrénique du diaphragme par la masse tumorale hépatique.

D'intensité très variable, la douleur abdominale peut être atroce, survenir brutalement. Associée à un collapsus périphérique et à une ascite hémorragique, elle caractérise alors un hémopéritoine aigu spontané rapidement mortel. Accident caractéristique du cancer primitif avec cirrhose, il est dû à la rupture en péritoine libre d'une nodule néoplasique superficiel. Benhamou et Fauvert en ont rapporté 4 cas dans leur série. Comme nous l'avions évoqué pour l'un de nos malades, une douleur violente peut aussi traduire une hémorragie brutale intra-hépatique (Loeper).

6° LA FIÈVRE. — En dehors des formes hautement fébriles du cancer primitif du foie où la fièvre constitue le signe majeur de la maladie, l'élévation thermique est commune au cours de l'évolution de l'affection, puisqu'elle est observée dans 50 % des cas en Afrique, un peu moins en France. Il s'agit le plus souvent de fébricules apériodiques se manifestant sur un mode soit continu, soit ondulant.

L'un de nos malades fut constamment apyrétique au cours de l'évolution. L'autre, au contraire, présenta d'un bout à l'autre de la maladie, une fièvre ondulante qui posait de difficiles problèmes étiologiques (Rechute de Brucellose ? Abscès hépatique ? Embolie pulmonaire ? Pyléphlébite ?).

La physiopathogénie de la fièvre au cours du cancer primitif du foie est pleine d'intérêt, mais l'on ne peut formuler que des hypothèses sur son mécanisme. Elle n'est pas la conséquence d'une surinfection, puisque les cultures de tissus hépatiques prélevés par ponction chez des sujets atteints de formes hautement fébriles, n'ont jamais permis l'isolement d'un

germe. Pour Payet, Camain et Pène, il s'agirait plutôt d'une fièvre hépatolytique, liée aux combustions extraordinaires qui siègent au niveau du parenchyme en train de métaplasier et de dégénérer. Ces combustions se traduisant sur le plan histologique par des foyers nécrobiotiques; foyers qui sont plus importants et plus étendus au cours des formes très fébriles qu'au cours des autres. Une telle hypothèse semble pouvoir expliquer, en partie, l'origine de la fièvre chez notre premier malade.

En sa faveur nous retrouvons :

a) Une poussée thermique qui marque le début de la flambée évolutive qui allait conduire à la mort.

b) Une forte augmentation des Transaminases sériques, contemporaine de cette période (SGPT = 240 unités, chiffre précédent 6 unités).

c) Enfin, l'existence à l'examen histologique de phénomènes nécrobiotiques très nombreux et très étendus.

7° LA PLEURÉSIE. — Elle n'est pas rare. Nous l'avons observée une fois et il s'agissait d'un épanchement de moyenne abondance, non hémorragique.

8° LA SPLÉNOMÉGALIE. — Cliniquement elle est rare en France puisque seuls Cachin, Pergola et Ligneureux l'ont trouvée dans deux cas. Benhamou et Fauvert signalent sa constatation fréquente à l'autopsie malgré son absence clinique.

Pour notre part, elle était absente cliniquement et à l'autopsie dans un cas. Dans l'autre, elle avait été décelée cliniquement 2 mois avant la dernière hospitalisation et, à cette époque, une splénoportographie avait déjà décelé l'hypertension portale.

9° LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES. — Elles ne sont pas très fréquentes au cours des cancers primitifs du foie. Benhamou et Fauvert l'ont noté dans 28 % des cas, Plauchu et collaborateurs dans 10 % des cas, Cachin, Pergola et Ligneureux : 12 % des cas, Berman 3 fois sur 75 Bantous.

A titre indicatif, l'hémorragie digestive dans les cirrhoses non compliquées de cancer survient globalement dans 27,3 % des cas; si on tient compte de l'étiologie : 33,3 % pour les cirrhoses méta-ictériques, 28,3 % pour les cirrhoses éthyliques (d'après Darnis, 432 observations colligées dans le service de Fauvert).

Nous les avons observées chez nos deux malades, sous forme d'hématémèses et donc aussi de méloenas. Le premier est mort de collapsus par reprise des hémorragies 24 heures après l'enlèvement de la sonde de Blakmore. A l'autopsie il existait de nombreuses varices œsophagiennes et, l'hypertension portale était connue (splénomégalie, ascite, splénoportographie). L'hématémèse associée au coma hépatique est survenue les derniers jours de l'évolution chez notre deuxième malade. Ces 2 patients étaient cirrhotiques et il semble que la cirrhose associée favorise beaucoup la survenue de ces accidents. Elles sont, en effet, le plus souvent la conséquence de l'hypertension portale par bloc intra-hépatique, mais elles surviennent aussi lorsqu'il se produit une obstruction de la veine porte par le processus néoplasique (cas récent de Leger, Debray, Détrie et Guyet). L'invasion de la veine porte est en effet fréquente : Stewart examinant 33 hépatomes la trouve 28 fois.

Les syndromes les plus souvent rencontrés

Au terme de cette étude analytique, quelle est l'allure clinique réalisée par le cancer primitif du foie ?

	Benhamou et collab., 1958	Plauchu et collab., 1960	Cachin et collab., 1961	Payet, Camain et Pène, 1956, 240 cas
Formes pseudo-cirrhotiques	80 %	43 %	50 %	25 %
Formes tumorales	20 %	25 %	31 %	70 %

Le tableau ci-dessus montre qu'en France, les *formes évoluant comme une cirrhose* sont les plus fréquentes. Ceci s'oppose aux formes Africaines où, selon Payet, elles ne représentent que 25 % des cas, la forme tumorale étant beaucoup plus commune (70 %).

Fait remarquable, cette forme cliniquement cirrhotique n'implique pas obligatoirement la présence d'une cirrhose anatomique du foie. C'est ainsi qu'il n'y avait pas de cirrhose associée au cancer dans 5 sur 12 des formes pseudo-cirrhotiques de Plauchu, Girard et collab. : « cliniquement et biologiquement ces malades se présentaient exactement comme les malades porteurs d'un cancer du foie avec cirrhose anatomique ».

Mais le cancer primitif du foie est d'un polymorphisme extrême et tout peut se voir. Cela rend le diagnostic de cette affection difficile, d'autant plus qu'elle est rare et que, par contre, la cirrhose y est très fréquente. Les cas où le diagnostic n'est fait qu'à l'autopsie, voire même qu'à l'examen histologique ne sont pas exceptionnels.

Notre deuxième malade s'est conformé exactement à la forme pseudo-cirrhotique avec sclérose anatomique du foie associée. Le cas de Angelo B..., peut aussi être rangé dans cette catégorie, mais l'évolution fut nettement plus atypique. Ceci nous amène à envisager :

III — ÉVOLUTION ET PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES.

1° L'ÉVOLUTION, une fois le malade hospitalisé, est *très rapide* : la plupart des malades de Benhamou et Fauvert sont morts moins de 3 semaines après leur admission. Le séjour a été de moins de 15 jours pour 4 malades de Cachin et Pergola, la durée moyenne pour Plauchu et collab. est de 9 semaines. Il existe néanmoins, des durées relativement plus longues d'évolution, mais celle-ci ne dépasse que rarement une année.

Pour nos malades elle a été respectivement de 18 et 21 jours avec pour chacun d'eux une phase terminale véritablement explosive.

Ces faits suggèrent que le cancer primitif reste latent, évolue lentement, pendant une longue période, puis que brusquement il se révèle cliniquement et évolue alors très rapidement.

2° LA CAUSE IMMÉDIATE DE LA MORT a été pour notre cas N° 1, la répétition de très abondantes hémorragies digestives. Outre des hématomésés, notre deuxième malade présentait des signes généraux de grande insuffi-

sance hépatique. Ce coma hépatique est le mode habituel de mourir des cancers primitifs du foie. Ainsi, la réunion de 21 malades de Benhamou et Fauvert et de 9 malades de Cachin et collab. dont la cause exacte du décès a été rapportée, donne le résultat suivant :

- Coma hépatique = 17
- Hémorragies digestives = 6
- Coma + hémorragie = 2 (Cachin)
- Hémopéritoine aigu = 5

En dehors du coma et des hémorragies digestives, l'*hémopéritoine aigu* par rupture en péritoine libre d'un nodule cancéreux superficiel est également une cause de décès. Mais cet accident est aussi un signe hautement évocateur de cancer primitif du foie lorsqu'il survient d'emblée chez un cirrhotique de sexe masculin.

3° DIAGNOSTIC POSITIF.

En Afrique et en Extrême-Orient, il s'agit d'un diagnostic qui vient naturellement à l'esprit. Mais en Europe et en Amérique, vu sa rareté, on n'y pense pas toujours.

Néanmoins, cette maladie semble de plus en plus fréquente et on a le droit de l'évoquer dans certaines circonstances :

1. Gros foie isolé ou associé à de la fièvre avec atteinte profonde de l'état général et absence de toute autre tumeur digestive (I, formes *tumorales*).

2. Tableau d'une hémorragie interne spontanée avec syndrome abdominal aigu, surtout chez l'homme. (II, *urgences abdominales aiguës*).

3. Syndrome d'abcès hépatique ne répondant pas correctement au traitement. (III, forme fébrile aiguë à type d'*abcès hépatique*).

4. Survenue inopinée d'une métastase à distance et dont l'étude histologique révèle l'hépatome. (V, *métastase à distance*).

5. Enfin et surtout, tableau d'une cirrhose aiguë, maligne (*formes pseudo-cirrhotiques* de Popper).

(Les chiffres romains correspondent à la classification de Berman.)

Personnellement, c'est ce dernier point qui, dans nos deux observations, a été le plus évocateur. « Toute cirrhose maligne d'emblée ou secondaire à une cirrhose commune devra évoquer la tumeur primitive du foie » (Plauchu et Girard). Cette notion a une grande importance en France où la cirrhose est très fréquente. Nous verrons plus loin, quelle aide les examens complémentaires peuvent apporter à l'établissement du diagnostic. Mais dans tous les cas, la cirrhose associée complique toujours une maladie déjà difficile à reconnaître.

4° DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL.

En principe, il devrait s'agir du diagnostic d'une tumeur de l'hypocondre droit. A la suite de la découverte d'une tumeur de la région hépatique, il faudrait : affirmer qu'elle est vraiment d'origine hépatique et non partie d'un organe voisin, suspecter puis avoir la certitude de son caractère malin et enfin, prouver qu'elle est primitive.

En réalité, l'extrême polymorphisme des signes révélateurs et des formes cliniques, les faits bizarres et inattendus qui peuvent survenir au cours de l'évolution, font très souvent évoquer plusieurs maladies.

Au *début*, lorsque l'état général n'est pas très atteint, on peut discuter :

- un kyste hydatique du foie,
- un cancer secondaire du foie,
- une cirrhose hypertrophique,
- un foie amyloïde.

A la *période d'état*, se posera parfois le problème :

- d'un abcès du foie surtout amibien,
- d'un cancer secondaire,
- d'une cirrhose aiguë, maligne,
- d'un cancer des voies biliaires extra-hépatiques propagé au foie,
- d'un abcès sous-phrénique.

Ainsi, le premier diagnostic évoqué pour notre malade Fernand M..., fut celui d'une cirrhose hypertrophique d'origine éthylique. Le gros foie, l'intempérance avouée, les signes biologiques d'insuffisance hépatique, les signes fonctionnels et physiques à son entrée dans le service étaient en faveur de cette affection. La découverte de nodules à la surface du foie et l'examen laparoscopique nous faisaient envisager deux possibilités : soit une cirrhose hypertrophique à gros nodules, soit une cirrhose associée à un cancer (primitif ?, secondaire ?). L'autopsie ne permettait pas de trancher et seul l'examen histologique affirmait le cancer sur cirrhose. Cette observation démontre bien combien sont suspectes ces cirrhoses d'apparence banale qui se mettent brutalement à évoluer sur le mode aigu.

Notre première observation concernant Angelo B..., est beaucoup plus complexe. Il entrait à l'hôpital avec déjà un diagnostic : celui de cirrhose post-nécrotique. L'image en « coucher de soleil » de la coupole droite évoquait un kyste hydatique et d'autant plus que la réaction de Casoni était positive. Mais la splénoportographie ne le confirmait pas. Nous avons ensuite envisagé la possibilité d'une rechute de brucellose. Il existait en effet, au début, une fièvre ondulante, des sueurs, des douleurs, une leucopénie et le séro-diagnostic de Wright était positif à 1/640 (un taux d'agglutination supérieur à 1/320 est en général considéré comme spécifique d'une brucellose et signifie presque toujours une infection actuelle). L'abcès amibien du foie fut aussi évoqué. Le traitement d'épreuve à l'émétine ne fut pas décisif. A propos de cette observation, nous devons encore insister sur la difficulté du diagnostic et redire une nouvelle fois combien l'évolution brutale d'une cirrhose sur un mode aigu est suspecte et doit faire envisager un cancer primitif du foie.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils comprennent essentiellement :

- les examens biologiques,
- la laparoscopie,
- la ponction-biopsie hépatique,
- les examens radiologiques,
- la scintillographie hépatique.

I — *LES EXAMENS BIOLOGIQUES.*

1° EXAMENS HÉMATOLOGIQUES. — Des modifications de la formule sanguine (anémie, hyperleucocytose) ont été relevées par tous les auteurs, elles n'ont rien de caractéristiques. Nos deux malades présentèrent une anémie à un certain stade de l'évolution. Chez l'un d'eux, une hyperleucocytose à 32.700 fut constatée vers la fin de la maladie.

La vitesse de sédimentation était modérément accélérée dans les 2 cas. Tout cela se voit aussi dans les cirrhoses communes.

2° GLYCÉMIE. — L'hypoglycémie a été signalée pour la première fois dans le cancer primitif du foie en 1929 par Nadler et Wolfer. Benhamou et Fauvert en ont retrouvé 9 cas publiés dans la littérature jusqu'en 1958. On ne peut formuler que des hypothèses sur son mécanisme. Elle semble assez spécifique du cancer primitif du foie et surtout de l'hépatome. Pour notre part, la glycémie dosée une fois chez un malade était de 1,36 g/litre. Mais le patient recevait alors du sérum glucosé en perfusion intra-veineuse.

3° PHOSPHATASES ALCALINES. — Elles n'ont pas été mesurées chez nos malades. L'hyperphosphatasémie semble plus fréquente et plus importante dans le cancer primitif que dans les cirrhoses banales. Son augmentation est diversement appréciée par les auteurs. Son intérêt diagnostique nous semble modeste car elle est inconstante et on peut aussi l'observer dans les ictères par obstruction, les cancers secondaires et certaines cirrhoses communes.

4° EPREUVES FONCTIONNELLES HÉPATIQUES. — Dans le tableau suivant sont groupés les résultats les plus significatifs des explorations que nous avons pratiquées. La rapidité de l'évolution nous a empêchés, dans une certaine mesure, de faire des recherches plus complètes.

	Examens	Valeurs normales	Observation N° 1		Observ. N° 2
			7 ^e hospitalis.	Dernière hospitalis.	
Syndrome de « rétention biliaire »	— Cholémié : (bilirubinémie)	< 15 mg		ictérique	ictérique
	— Cholestérol total	1,60 à 2 g ⁰ / ₁₀₀	1,18	1,33	2,41
	— Phosphatases alcalines :	1 à 5 unit. Bodanski			
Syndrome d' « insuffisance cellulaire »	R = cholest. est. cholest. tot.	0,65-0,75			0,64
	Protides totaux :	75-80 g ⁰ / ₁₀₀	73	55	78
	Sérum-albumine	40 à 50 g ⁰ / ₁₀₀	37		30
	Albumine Globul.	1,2	1,03		0,66
	Prothrombine	100 %	80 %	32 %	68 %
Syndrome de « destruction cellulaire »	— Fer sérique	130 ± 40	129		
	— Transaminases (SGPT)	< 50 mg/ml		6 puis 240	
Syndrome « inflam- matoire » (tests de floculation)	— Mac Lagan (thymol)	< 20 unit. Vernes	8		58
	— Hanger (cephalin-chol.)	en +	—		+++
	— Gros (chorur. mercur.)	> 2cm ³	—		
	— Ducci (Rouge colloïdal)	en +			+++

Les conclusions de Fauvert, Hartmann et Benhamou à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique, en 1956, ont été largement confirmées par les études ultérieures. Elles s'énonçaient de la manière suivante : « Au cours du cancer primitif, il existe presque constamment de profondes anomalies des fonctions hépatiques... Il n'existe aucune différence très nette entre hépatome et cholangiome, entre les cancers avec cirrhose et ceux sans cirrhose... Ces modifications pour importantes qu'elles soient, n'ont rien de caractéristiques. Elles pourraient être observées dans toute atteinte hépatique importante, en particulier dans une cirrhose banale ».

Nous voudrions, pour notre part, souligner trois points :

D'une part, chez notre premier malade, l'élévation importante du taux des *transaminases* sériques à la phase terminale de l'évolution. Ce dosage, de connaissance relativement récente, a été très peu utilisé dans les cancers primitifs. La forte augmentation était due, dans notre cas, à une nécrose cellulaire massive retrouvée à l'autopsie. Cachin et collab. l'ont dosée 4 fois, une seule fois elle était augmentée dans ses 2 fractions.

D'autre part, l'existence chez notre deuxième malade, de perturbations des fonctions hépatiques longtemps avant l'apparition du cancer. Cela

n'est-il pas un argument en faveur de la précession de la cirrhose sur le cancer primitif du foie ?

Enfin, le fait qui a frappé tous les auteurs dans l'exploration hépatique est la *chute de la sérum-albumine* (elle était pour nous de 37 et 30 g %).

II — LA LAPAROSCOPIE.

Son intérêt n'est plus à démontrer dans les ictères et certaines cirrhoses, ainsi que dans certaines affections vésiculaires où elle apporte des renseignements souvent inégalés.

Qu'en est-il des tumeurs hépatiques et plus particulièrement du cancer primitif ? Certains ne l'utilisent pas, la trouvant plus dangereuse et moins fidèle que la ponction-biopsie (Payet). Benhamou et Fauvert, Plauchu et collaborateurs n'en ont pas l'expérience. Par contre, sur sa série de 16 malades, Cachin, Pergola et Ligneureux l'ont utilisée 7 fois. Six fois le diagnostic de cancer a été soupçonné. Les aspects sont très variables : taches de bougies, nodosités blanchâtres, nodules de taille et de coloration variées, masse unique volumineuse, aspect métastatique et enfin dans un cas aspect d'une cirrhose banale. Ainsi, lorsqu'elle soupçonne la malignité, l'endoscopie ne permet pas toujours d'affirmer son caractère primitif ou secondaire. En dehors du parenchyme tumoral, l'aspect cirrhotique était évident 4 fois sur 7.

Dans notre première observation, nous demandions à cet examen de confirmer le diagnostic d'échinococcose hépatique envisagé sur la clinique et la radiographie du thorax. Nous trouvions un aspect de cirrhose post-nécrotique que la ponction-biopsie confirmait.

Dans notre deuxième observation, la palpation de nodules suspects nous avait laissé entrevoir une possible malignité. L'endoscopie, outre une cirrhose hypertrophique, permettait de voir le nodule en « verre d'horloge », mais sa nature néoplasique ne pouvait être, à la seule vue, ni confirmée, ni infirmée. La ponction-biopsie se révélait trop risquée.

Ainsi, la péritoneoscopie est en faillite lorsque la tumeur est intra-parenchymateuse, à développement postérieure ou supérieure. Elle permettra dans les autres cas de soupçonner le cancer, sans pouvoir souvent à elle seule en affirmer l'origine primaire ou secondaire.

La coexistence d'un aspect cirrhotique et d'un aspect cancéreux, rend très probable le cancer primitif. En effet, la greffe d'un cancer secondaire sur un foie cirrhotique est extrêmement rare (Lieber, Chomet et Valaitis).

Dans les cas les plus favorables, la polychromie et l'absence d'ombilication des nodules rendront presque certain le diagnostic, qui pourra alors être confirmé par la ponction-biopsie hépatique.

III — LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE.

Elle est considérée par Payet, Camain et Pène (Dakar) comme le meilleur moyen diagnostique. Reconnaissant son infidélité et la difficulté de son interprétation dans certains cas, ces auteurs qui en ont une longue expérience peuvent néanmoins écrire : « Si, sur une importante série, on

confronte les résultats de l'autopsie avec ceux de la ponction-biopsie du foie, on relève en moyenne 10 % de cas d'insuffisance de celle-ci ».

En France, si on se limite aux publications les plus récentes, on trouve des réussites beaucoup moins constantes. Benhamou et Fauvert ont posé le diagnostic de cancer primitif 2 fois sur 5. Plauchu et collaborateurs l'ont utilisée 16 fois et ont obtenu un diagnostic précis « le plus souvent ». Cachin et Pergola, enfin, ont eu 2 résultats positifs sur 5. Quant à nous, si une fois le fragment ramené se révéla à l'examen histologique uniquement cirrhotique, chez l'autre malade la crainte de provoquer une hémorragie nous fit renoncer à la pratiquer.

Il s'agit donc d'une méthode de valeur, mais dont la négativité ne doit jamais faire rejeter le diagnostic. Ses insuffisances tiennent au fait que, dans certains cas, elle peut paraître trop dangereuse (rupture hémorragique d'un nodule) et, qu'elle donne parfois, soit des résultats ininterprétables (fragment trop petit) ou bien qu'elle ramène un morceau de tissu hépatique situé à distance du foyer néoplasique (tissu normal ou cirrhotique ou douteux). Son efficacité est améliorée lorsqu'on l'emploi couplée à la laparoscopie. La ponction *dirigée* complétant l'endoscopie lorsque les données de celle-ci s'avèrent insuffisantes.

Maniée par un opérateur exercé et avec prudence, les accidents sont très rares puisque les auteurs de Dakar n'ont eu à déplorer qu'un accident sur plus de 1000 examens.

IV — LES EXAMENS RADIOLOGIQUES.

1° LA RADIOGRAPHIE STANTARD DU THORAX. — Très souvent elle montrera une *surélévation* de la coupole diaphragmatique droite. Cette surélévation est variable selon l'importance de l'hépatomégalie qu'elle ne fait que confirmer. Elle peut coexister avec une ascension de la coupole gauche (hypertrophie du lobe gauche, refoulement d'organe intra-abdominal), mais elle prédomine à droite. Ce signe prend toute sa valeur lorsque la palpation ne décelez pas d'hépatomégalie manifeste, l'hypertrophie se faisant surtout vers le haut. C'était le cas de notre premier malade.

Le deuxième point important est la *netteté* du contour de la coupole. En effet, si elle peut être modifiée par la tumeur, elle ne se laisse pas envahir. C'est ainsi que Payet, Pène et Pellegrino (Dakar) n'ont jamais trouvé d'envahissement du diaphragme à l'autopsie. Certes, dans les formes nodulaires il peut exister des adhérences intimes et limitées entre la coupole et les nodules cancéreux, mais il s'agit de points fibreux sans envahissement du tissu diaphragmatique qui peut se déformer mais qui résiste.

Les *images* les plus évocatrices sont schématiquement :

soit plusieurs petites voussures,

soit des séries de petites irrégularités,

soit enfin, cas le plus fréquent, et c'était aussi le cas de notre premier malade, une large voussure unique et en général antéro-interne. Nous l'avons qualifiée dans notre observation d'« image en coucher de soleil » (Fig. 1).

Le *parenchyme* pulmonaire peut être modifié mais il s'agit alors d'altérations consécutives à des troubles de ventilation par compression et non

d'une extension néoplasique (en dehors des métastases évidemment qui sont fréquentes).

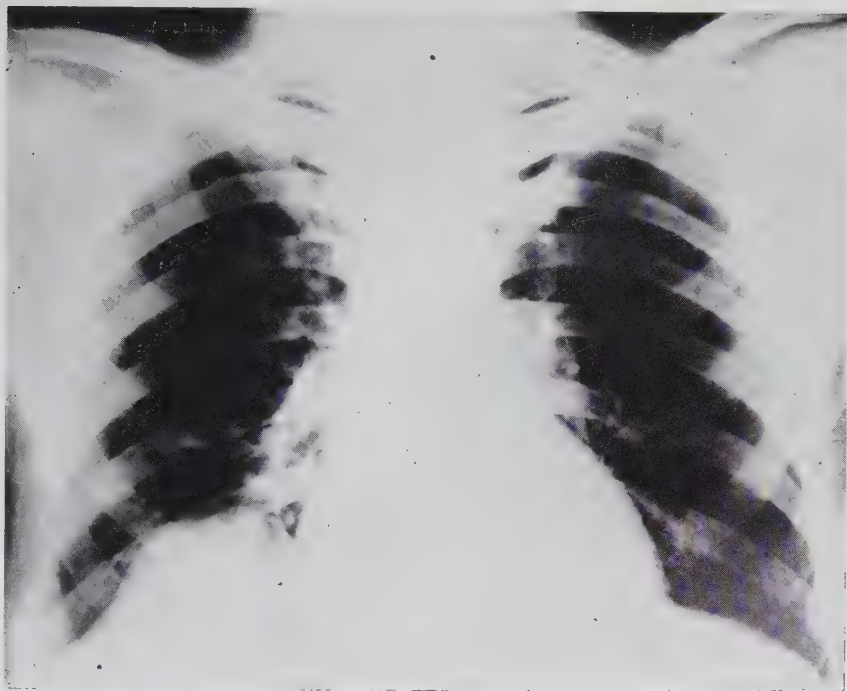


Fig. 1 — Radiographie thoracique de face montrant la déformation de la coupole diaphragmatique droite par une large voussure.

Les déformations de la coupole sont malheureusement loin d'être constantes et surtout elles ne sont pas spécifiques, nous pensons surtout à l'abcès amibien et au kyste hydatique que nous avons évoqués.

Dans ces conditions, un troisième point devient primordial lorsqu'il n'est pas en défaut : l'absence de réaction liquidienne des sinus costo-diaphragmatiques traduisant une hépatomégalie non infectieuse, non inflammatoire.

Ainsi parfois, une simple radiographie thoracique permettra de soupçonner un cancer primitif du foie devant une coupole droite surélevée, déformée mais à contour net, et intégrité des sinus pleuraux.

2° ETUDE RADIOLOGIQUE DE L'ŒSOPHAGE, ESTOMAC, VÉSICULE. — Cette étude sera faite au moindre doute, permettant : de dépister des varices œsophagiennes, d'éliminer un cancer digestif primaire.

3° LA SPÉNOPORTOGRAPHIE. — Cette exploration est rarement pratiquée dans le cancer primitif du foie et les cas publiés sont peu nombreux.

L'une des premières a été faite à Alger en 1954 par Lagrot, Coriat et Lavergne. Elle concernait un malade hospitalisé pour un gros foie bosselé et une altération de l'état général. L'examen radiologique sous pneumopéritoine découvrait une série de bosselures hépatiques. Une splénoportographie pré-opératoire sous pneumopéritoine décelait un envahissement massif du lobe droit du foie. La laparotomie exploratrice confirmait l'atteinte massive du foie (lobe droit), l'atteinte nodulaire du lobe gauche, l'intégrité du tube digestif et permettait la biopsie. Il s'agissait d'un hépato-cholangiome.

Fauvert et Benhamou l'ont utilisée une seule fois dans leur série de 21 malades de cancer avec cirrhose. Ils ont observés « une mauvaise vascularisation du parenchyme hépatique, identique à celle que l'on constate dans les cirrhoses communes ».

Payet, Camain et Pène l'ont utilisée à plusieurs reprises et la trouve d'interprétation difficile. Les images ne seraient jamais spécifiques.

Leger, Debray et Détrie ont récemment publié une intéressante observation. Il s'agissait de la survenue spontanée chez une femme de 63 ans d'un syndrome d'hypertension portale avec varices œsophagiennes et hépatomégalie. Ce syndrome fut rapporté à une hémochromatose avec cirrhose sur la foi d'une ponction-biopsie hépatique. L'évolution très rapide avec ascite récidivante, de plus en plus abondante, décida à pratiquer une splénoportographie qui montra : une pression portale élevée (60 cm. d'eau), un tronc porte invisible, non opacifié, un lacis dense de vaisseaux flexueux au niveau de la loge splénique.

A la suite d'importantes hématoméses, la mort survenait après un bref coma. A l'autopsie, hépatome avec cirrhose et thrombose néoplasique de la veine porte. Les auteurs insistent sur la valeur de la splénoportographie, qui a permis de porter cliniquement le diagnostic de thrombose portale, et sur l'innocuité de cet examen lorsque les conditions techniques sont parfaites.

Pour Bourgeon, Catalano, Guntz et Gasser (Alger), l'intérêt de cette exploration tient au fait que les tumeurs primitives du foie sont en principe des indications chirurgicales. Ils ont étudiés par cette méthode, 2 cas de cancer primitif. A l'intervention, l'extension néoplasique était plus importante que prévue. Les auteurs suggèrent alors de rendre la splénoportographie plus efficace en posant des indications plus précoces et plus systématiques.

Ruzicka, Gould, Bradley et Rousselot ont pratiqués 250 examens chez des cirrhotiques et ont rencontrés 13 cancers dont 2 cancers primitifs du foie. Dans le premier cas il s'agissait d'un hépatome occupant la majeure partie du lobe droit d'un foie non cirrhotique. La pression splénique était de 36 cm. d'eau. Il existait sur le vasculogramme un déplacement des branches portales avec obstruction de la branche droite et meilleur remplissage de la gauche. Sur l'hépatogramme, la surface occupée par la tumeur n'est que très faiblement opacifiée. La partie gauche, non envahie, du lobe droit est bien opacifiée et de manière homogène. Dans le deuxième cas, il n'y eut ni phase d'opacification hépatique, ni phase vasculaire, à cause d'une obstruction de la veine porte par une thrombose. Par contre, il existait une opacification des collatérales extra-hépatiques du tronc porte et la pression splénique était de 34 cm. d'eau. A l'autopsie : remaniement complet du lobe droit par un hépatome sur un foie cirrhotique. Les auteurs insistent dans leurs commentaires sur la difficulté du diagnostic différentiel entre le cancer

primitif et une lésion inflammatoire du foie (abcès, kystes) et, en cas d'obstruction de la veine porte, sur la difficulté qu'il y a d'affirmer s'il s'agit d'un cancer primitif hépatique ayant envahi la veine ou bien s'il s'agit d'une cause néoplasique extra-hépatique (vésicule, pancréas).

Chevat et collaborateurs réalisèrent une splénoportographie chez un jeune soldat de 20 ans qui présentait une hépatomégalie isolée associée à une profonde atteinte de l'état général.

L'examen précisa l'absence de toute opacification du lobe gauche du foie et c'est avec le diagnostic de kyste hydatique qu'une laparotomie exploratrice fut décidée. Une biopsie faite au cours de l'intervention devait montrer un hépatome sur un foie de cirrhose « discrète ».

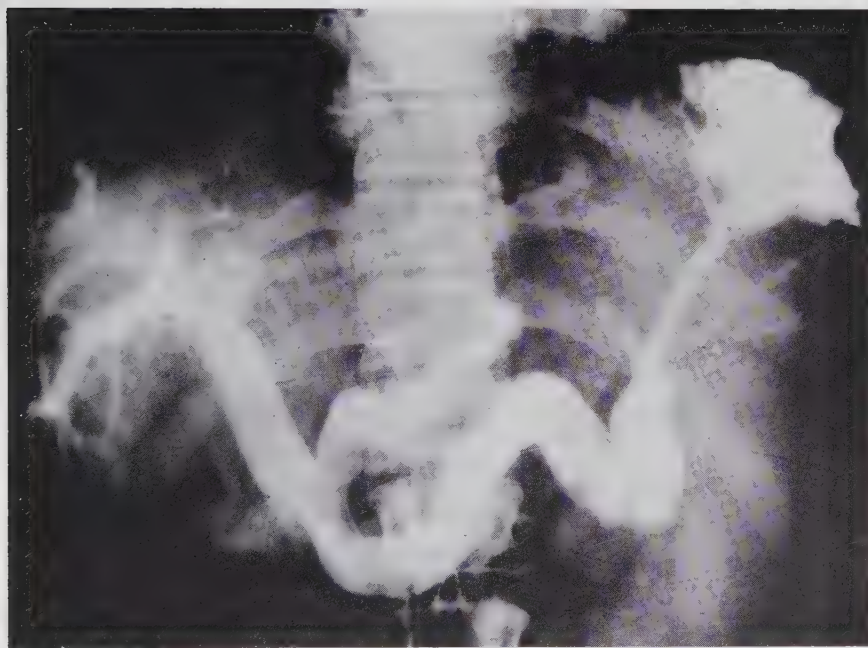


Fig. 2 — *Splénoportographie : vasculogramme montrant l'importante voie de dérivation du sang porte par la veine coronaire stomacique.*

En ce qui nous concerne, la pression splénique élevée, l'existence d'une importante dérivation coronaire stomacique signaient une hypertension portale non encore évidente cliniquement. Les branches portales intra-hépatiques n'étaient pas en position anormale mais, en se divisant, elles ne donnaient pas une image caractéristique d'arborisation. L'hépatogramme était trop faiblement opacifié pour permettre de déceler une éventuelle image lacunaire. Cet aspect est celui que réalisent les cirrhoses sévères et l'examen ne nous apportait aucun élément diagnostique décisif en faveur d'un kyste ou d'une tumeur primitive (Fig. 2).

Quelles *conclusions* tirer de ces exemples ?

1° Tantôt l'image obtenue sera celle d'une *thrombose portale* avec foie non injecté. Et l'on connaît la fréquence de cette obstruction au cours des cancers sur cirrhoses : Caroli et Paraf trouvent 22 thromboses sur 275 cirrhotiques, soit 8 % et 15 cas sur 24 cancers du foie sur cirrhose, soit 62 %. Cette fréquence est assez importante pour qu'une telle constatation sur la splénoportographie au cours d'une cirrhose à évolution aiguë évoque d'emblée le diagnostic. Mais, en dehors des cas où cet examen est impossible à réaliser chez un malade en trop mauvais état général, l'image d'amputation du tronc porte peut être due soit à une cirrhose banale, soit à la compression de la veine par une tumeur maligne extra-hépatique (vésicule, pancréas ...).

2° Tantôt des *images lacunaires* apparaîtront sur l'hépatogramme. Le diagnostic différentiel sera alors très difficile avec une simple lésion inflammatoire : abcès, kyste ou un cancer secondaire.

3° Enfin, parfois le vasculogramme sera correct, mais du fait de la cirrhose si souvent associée, l'opacification *très faible* du foie ne permettra aucune conclusion. J.-P. BENHAMOU et R. FAUVERT écrivaient déjà en 1958 :

« *Il est probable aussi que la splénoportographie puisse présenter un certain intérêt diagnostique... Ils nous semblent que les résultats suivants puissent être prévus : comme dans les cancers secondaires, la tumeur primitive sera mal opacifiée et se détachera par contraste sur le fond plus sombre représenté par le parenchyme hépatique non tumoral. Cependant il est à prévoir que le contraste sera beaucoup moins net qu'en cas de métastases et que très souvent, les résultats de la splénoportographie seront négatifs : en effet, à cause de la cirrhose associée, l'opacification du parenchyme hépatique non tumoral sera beaucoup plus faible que normalement, ce qui rendra difficilement visible et souvent même totalement invisible la zone tumorale.* »

V — SCINTILLOGRAPHIE HÉPATIQUE.

Cette technique, d'introduction récente en hépatologie, utilise actuellement deux méthodes :

1° La première emploie l'*or colloïdal* radio-actif (^{198}Au) et utilise la propriété que possèdent les cellules de Kupffer de capter certaines substances. Elle ne fait pas intervenir le fonctionnement de la cellule hépatique et ne permet donc qu'une appréciation morphologique du foie. Sa technique d'emploi et sa lecture sont relativement faciles.

2° La deuxième emploie le *rose bengale* marqué à l'iode radio-actif (^{131}I), fait intervenir le fonctionnement de l'hépatocyte et n'est donc pas utilisable en cas d'insuffisance cellulaire sévère. Mais elle permet de visualiser après le foie, la vésicule biliaire puis le cholédoque, elle possède donc en plus d'une signification morphologique, une signification fonctionnelle. Sa technique est plus délicate, elle exige des sériographies et sa lecture est parfois plus difficile.

Dans l'ensemble cet examen est bénin, rapide et précis et il tendra à

remplacer la splénoportographie dans l'étude des tumeurs intra-parenchymateuses surtout postérieures et supérieures, celles qui justement échappent à la laparoscopie.

Dans une communication récente à la Société Française du Gastro-entérologie (12 juin 1961), J. CAROLI et B. BONNEVILLE, comparant les avantages respectifs de la Gammagraphie et de la Péritonéoscopie du point de vue du diagnostic, pouvaient dire :

« *La discussion est analogue à celle de l'indication respective de la laparoscopie et de la ponction-biopsie du foie : aucune méthode ne se substitue à l'autre, au contraire elles ont chacune leurs indications particulières, et selon les opportunités, elles se complètent; selon les cas, l'une ou l'autre est irremplaçable. D'une façon générale, on peut dire que la gammagraphie a moins de diversité que les deux autres méthodes de diagnostic non opératoires des maladies du foie : la laparoscopie et la P.B.H. Il n'y a en effet que trois réponses : foie normal, foie hypertrophié, foie lacunaire. Mais aucune image n'est spécifique, à l'inverse de ce que l'on peut obtenir en laparoscopie et en P.B.H.*

Les domaines sont différents : le domaine spécifique de la P.B.F. est celui de toutes les hépatopathies diffuses et également réparties.

Le domaine de la laparoscopie est fondamentalement celui des affections tumorales ou non tumorales qui émergent du bord antérieur, le bord inférieur, voire la face profonde accessible à la vue du lobe droit, du lobe carré et du lobe gauche.

Le domaine de la gammagraphie est fondamentalement celui des affections atteignant la profondeur du foie, le dôme surtout lorsqu'il s'agit de sa face postérieure. »

ANATOMO-PATHOLOGIE

Nous tenons à remercier vivement M^{me} le Docteur Conte-Marti pour ses conseils bienveillants. M. le Docteur Potet a eu l'amabilité de photographier nos préparations, qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

I — ASPECT MACROSCOPIQUE :

1° *L'hépatomégalie* existe dans environ 90 % des cas, le foie pèse alors de 2 à 5 kg. Mais, en France, elle est souvent modérée (en moyenne 2,200 kg. pour L. Orcl), alors qu'en Afrique elle peut être considérable (Berman : 7 kg., Payet : 8,500 kg). Elle était nette mais moyenne dans nos 2 cas.

La *forme* générale du foie est conservée mais souvent l'un des lobes est déformé par les masses tumorales. Chez l'un de nos malades, le lobe droit était complètement remanié par une grosse masse correspondant à la voussure sous-diaphragmatique droite.



Fig. 3 — Obs. II : Aspect extérieur du foie.

Lorsque la tumeur est complètement intra-parenchymateuse, la *surface* est lisse. Plus souvent, elle est déformée par des nodules cirrhotiques et tumoraux dont la polychromie et l'absence d'ombilication centrale est très évocatrice. Il existait dans nos deux cas de nombreux nodules de tailles différentes, non ombiliqués, mais de même coloration. L'ensemble évoquait plutôt une cirrhose (*Fig. 3*).



Fig. 4 — Obs. I : Coupe du foie.

2° L'aspect sur les *tranches de section* permet une classification anatomique des cancers primitifs du foie.

A l'ancienne classification de Hanot et Gilbert en 3 types : massif, nodulaire et adéno-cancer avec cirrhose, s'est substituée celle de Berman, Payet, Orcel, en deux types : massif et nodulaire, la cirrhose pouvant s'associer à l'un ou à l'autre.

A) Les formes à masse tumorale unique sont les plus rares.

La tumeur peut intéresser la totalité d'un lobe ou même du foie : c'est le cancer massif de Gilbert. Ailleurs, elle laisse substituer une mince bande de parenchyme hépatique : c'est le cancer en amande.

Dans tous les cas, la masse tumorale est blanchâtre ou jaunâtre et parsemée de petits foyers hémorragiques.

Elle est constamment lobulée et souvent entourée de nodules néoplasiques plus petits. Il ne semble pas que ceux-ci soient secondaires à la tumeur primitive, mais bien que la tumeur primitive soit le fait de la confluence de plusieurs nodules cancéreux.

B) Les formes à foyers multiples sont les plus fréquentes (*Fig. 4 et 5*).

Les nodules sont sphériques, ovoïdes ou irréguliers, en nombre variable (2 à plusieurs milliers). Ils présentent très fréquemment une tendance au groupement ou à la confluence en grosses masses polycycliques.

Dans certains cas, il existe une diffusion dans tout le foie de petits noyaux néoplasiques, le foie non néoplasique est un foie de cirrhose, c'est l'adéno-cancer avec cirrhose.

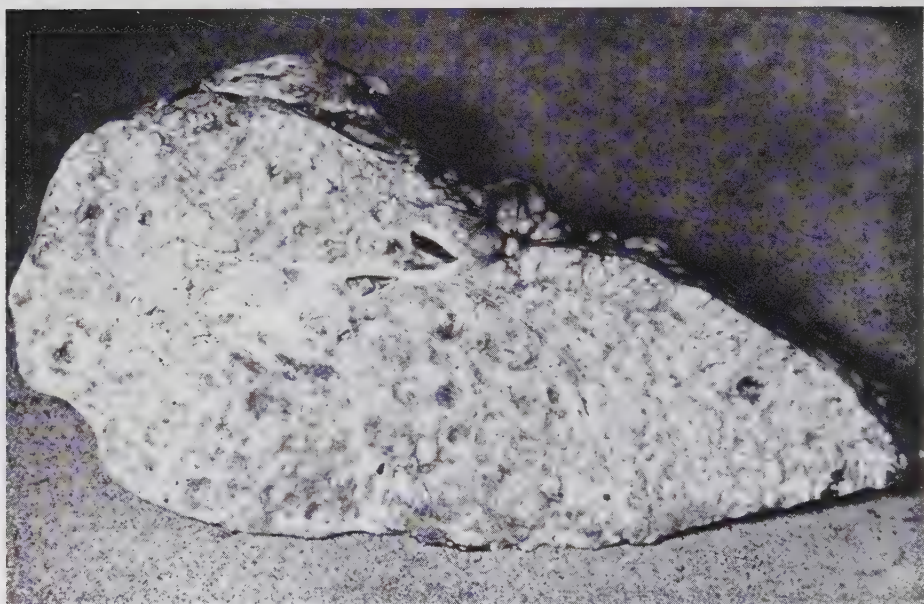


Fig. 5 — Obs. II : Coupe du foie.

Nos deux cas répondaient à cette forme nodulaire avec de nombreux foyers néoplasiques blanchâtres dans tout le foie qui était de plus parsemé de nombreuses zones rouges, hémorragiques. Chez l'un d'eux, la confluence de plusieurs nodules donnait au lobe droit un aspect dit « pseudo-tumoral ».

C) Le foie en dehors de la tumeur, d'une manière générale, s'il peut être normal ou le siège d'une sclérose au contact des lésions tumorales, est le plus souvent (80 %) le siège d'une cirrhose absolument diffuse, le plus souvent hypertrophique annulaire à grands nodules de régénération : les aspects de « cirrhose de Mallory » ne sont pas rares ainsi que les « cirrhoses biliaires » et les hémochromatoses.

Une cirrhose diffuse était, dans nos deux cas, associée au cancer primitif (*Fig. 6*).

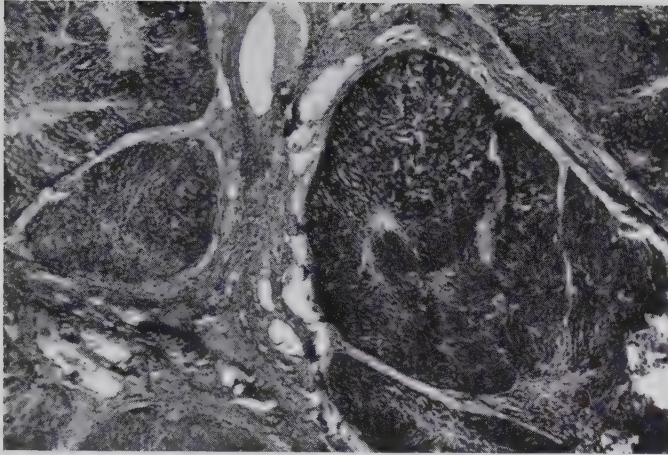


Fig. 6 — *Cirrhose
accompagnant
l'hépatome.
Obs. I, $\times 10$
(Agrandie 2,5 fois).*

II — ASPECTS MICROSCOPIQUES :

1° On peut schématiquement observer :

- des épithéliomas et
- exceptionnellement des sarcomes et des réticulo-endothéliomes.

L'épithélioma est la lésion la plus fréquente. On distingue :

- l'Hépatome (80 % des cas).
- le Cholangiome (20 % des cas).
- Des formes de transition entre hépatome et cholangiome souvent difficiles à classer.

2° *L'Hépatome* ou carcinome hépato-cellulaire représente les 4/5^e des cas environ et il est quatre fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, alors que le cholangiome atteint à peu près également les deux sexes avec une légère prédominance chez la femme.

	Nombre de cas	Hépatomes	Cholangiomes	Hépatocholangiomes
Payet, Camain et Pène, 1956	240	224	16	
Richir, Bonfils, Sors et Caron, 1956	11	9	2	
Orcel, 1958	22	17	3	2
Planchu et coll., 1960	28	20	5	3
Cachin, Pergola et Ligneureux, 1961	16	12	1	3

Dans nos deux cas, l'examen histologique révélait un Hépatome.

A) A un *faible* grossissement, les masses tumorales attirent l'attention par leur coloration bleutée (basophilic). Elles sont constituées de nodules

de tailles et de formes variables (ronds, ovoïdes, irréguliers). Ces nodules sont entourés de tissu fibreux plus ou moins épais.

B) Le *groupement* des cellules à l'intérieur des nodules répond, en général, à des critères histologiques précis et réalise soit le type massif : éléments tumoraux tassés les uns contre les autres, soit, et c'est plus fréquent, le type trabéculaire : cellules ordonnées en cordons grêles ou massifs ou en grosses digitations irrégulièrement anastomosés. Les travées peuvent se creuser de cavités autour desquelles les cellules s'orientent radiairement (évolution tubuleuse, acineuse ou vésiculaire).

Nous avons observé dans nos deux cas, un phépatome trabéculaire fait de cordons plus ou moins épais irrégulièrement anastomosés et de digitations. Dans un cas l'hépatome prenait souvent un type papillaire (*Fig. 7*).

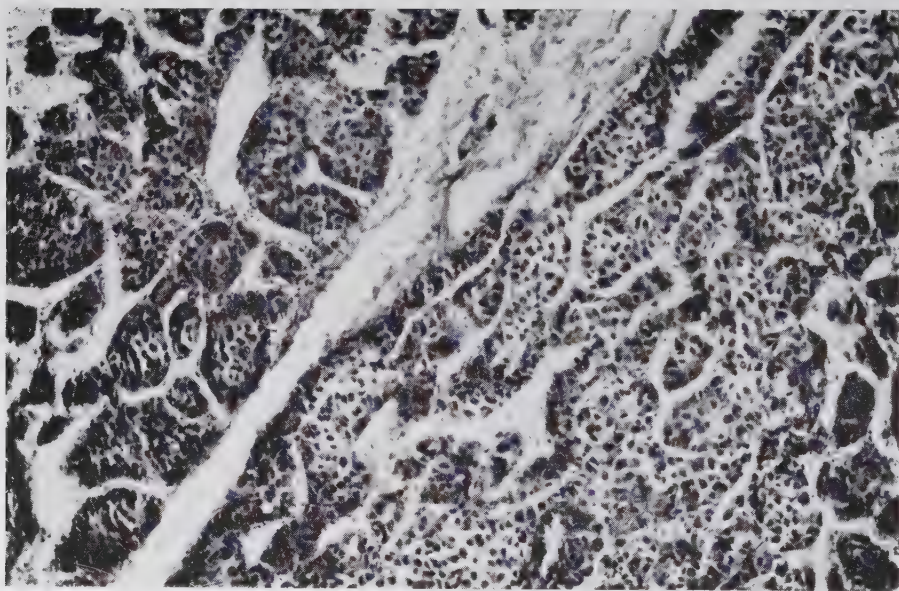


Fig. 7 — Agencement des cordons cellulaires à l'intérieur d'un nodule tumoral. $\times 32$ (Agrandie 3 fois).

C) La *cellule* néoplasique peut rappeler l'hépatocyte normal. Mais, en général, elle manifeste une anaplasie très marquée : basophilie, variations de taille et de forme, noyau très gros. Les mitoses sont rares. Ces cellules hépatoïdes présentent parfois des phénomènes de stéatose ou une nette biligénèse.

Dans nos hépatomes, les cellules étaient très anaplasiques. Les mitoses étaient rares. La biligénèse était peu importante et il n'y avait pas de zone stéatosique (*Fig. 8*).

D) Dans l'immense majorité des cas et nous l'avons particulièrement vérifié dans nos deux hépatomes, le stroma est remarquablement adaptatif et confère à la tumeur une structure « *endocrine* » très nette. Les travées

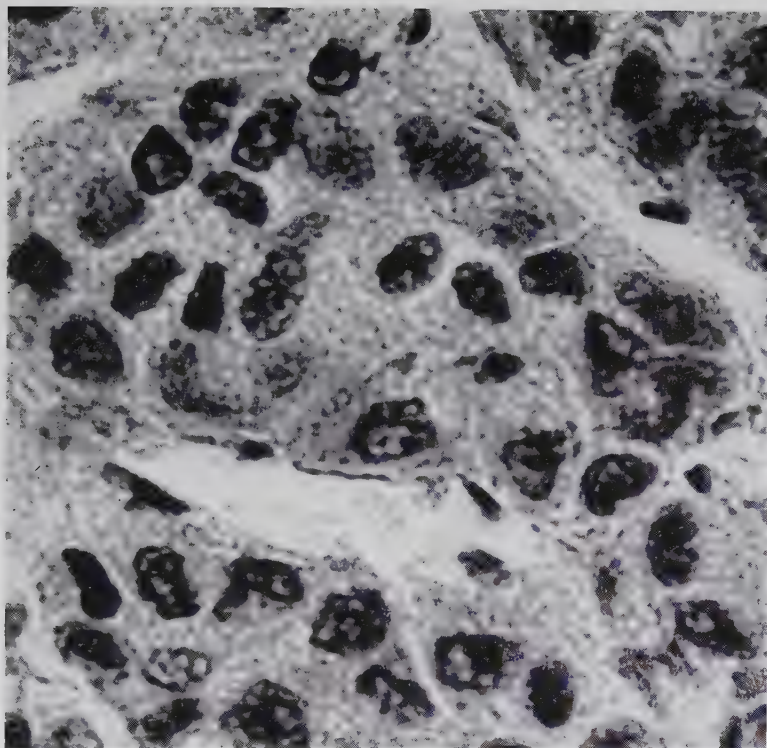


Fig. 8 .
*Structure
cellulaire,
espace
vasculaire.*
× 204
(Agrandie
4,5 fois).

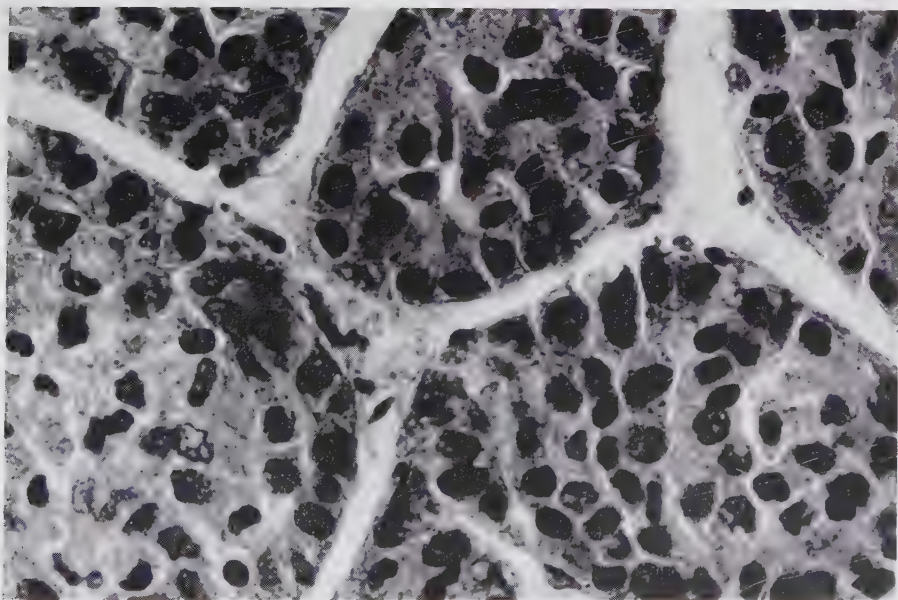


Fig. 9 — *Lacunes vasculaires séparant plusieurs cordons cellulaires
tumoraux, × 160 (Agrandie 3 fois).*

néoplasiques sont séparées les unes des autres par des lacunes vasculaires plus ou moins larges de type sinusoïdal, un endothélium presque continu bordant les cordons cellulaires (Fig. 9).

E) Les plages épithéliomateuses subissent fréquemment des *remaniements* secondaires : phénomène de nécrobiose, hémorragie et suppuration, monstruosité cellulaires (cellules géantes).

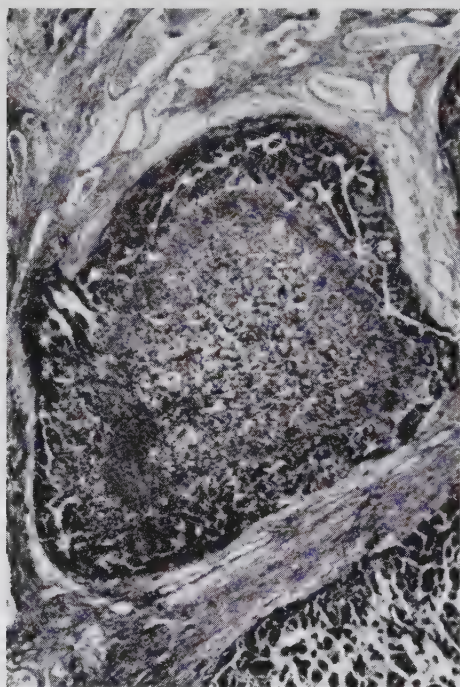


Fig. 10 — Image « en cocarde » d'allure infarctoïde due au remaniement secondaire de la nécrose centrale d'un nodule tumoral, $\times 12$.
(Agrandie 2,5 fois).

Nous avons retrouvé de très importantes plages nécrobiotiques, le plus souvent d'aspect ischiémique. Dans un de nos cas, il existait des images « en cocarde » d'allure infarctoïde dues à des remaniements (infiltration cellulaire diapédétique centripète) de la nécrose centrale de certains foyers néoplasiques (Fig. 10).

3° *Extension et métastases* : Contrairement à l'opinion communément admise, les métastases sont fréquentes au cours de l'évolution des cancers primitifs du foie (fait sur lequel L. Orcel a longuement insisté). Dans quelques cas elles peuvent même être révélatrices. On estime leur fréquence globale à environ 50 - 60 %. Les localisations les plus fréquentes se font au niveau des poumons et des plèvres (30 à 40 %), des ganglions lymphatiques régionaux, des os, des surrénales. Mais encore plus fréquentes sont les extensions vasculaires sanguines intra et extra-hépatiques et essentiellement portales. La formation de bourgeons néoplasiques endovasculaires dans les ramifications intra-hépatiques du système porte pourrait expliquer en partie ces syndromes d'hyper-tension portales aigus que l'on observe souvent dans la phase de décompensation des formes pseudo-cirrhotiques de la maladie.

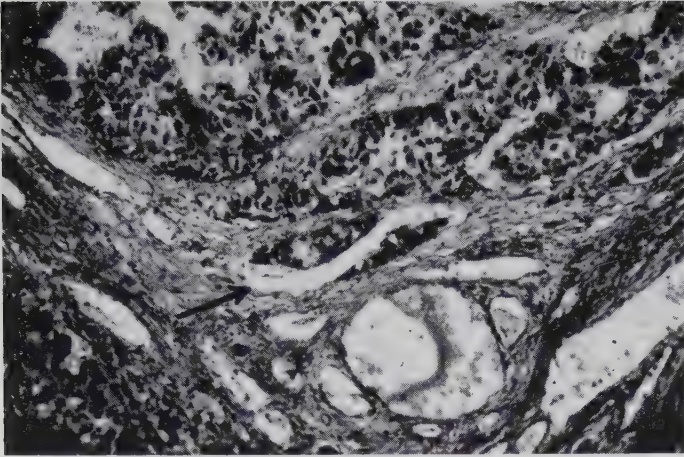


Fig. 11 — *Embolie tumorale dans un vaisseau portal.*
× 40 (*Agrandie 2,5 fois*).

Pour notre part, nous avons observé, dans un cas, des images d'envahissement de quelques vaisseaux portes (*Fig. 11*).

LES RELATIONS ENTRE LE CANCER PRIMITIF ET LA CIRRHOSE

I — DONNÉES STATISTIQUES.

a) La *fréquence de l'association* entre cancer hépatique primitif et cirrhose est remarquable. Depuis la thèse de Sabourin (1881), de très nombreux travaux tant cliniques qu'expérimentaux ont bien démontré les relations statistiques qui existent entre ces deux^s affections.

De plus, les territoires à grande incidence cirrhotique sont aussi ceux du cancer primitif du foie.

Fréquence de l'association cancer hépatique primitif-cirrhose

Auteurs	Nombre total de cancers primit. du foie	Nombre de cancers primitif assoc. à une cirrhose	Fréquence en %
BERMAN, Revue de la littérature, 1901-1947.	993		67 %
BERMAN, Afrique Noire, Bantous, 1951	75	75	100 %
PAYET, CAMAIN, PÈNE, Afrique Noire, A.O.F., 1956	200	184	92 %
EDMONDSON et STEINER, Etats-Unis, 1954	64	58	89 %
MAC DONALD, Etats-Unis, 1956	108	82	76 %
COERS et DROCHMANS, Belgique, 1947	22	14	64 %
PARKER, Angleterre, 1957	53	30	57 %
SCHUPBACH et CHAPPELL, Etats-Unis, 1951	14	8	57 %
HOYNE et KERNOHAN, Etats-Unis, 1947	31	17	55 %
OVERTON, VAN KADEN et LIVESAY, Etats-Unis, 1955	59	32	54 %
SANDFORD, Etats-Unis, 1952	38	20	53 %
COLEMAN, HAYNES et PHILLIPS, Etats-Unis, 1954	23	7	30 %

Auteurs	Nombre total de cancers primit. du foie	Nombre de cancers primitif assoc. à une cirrhose	Fréquence en %
BLATCHFORD, Etats-Unis 1952	16		19 %
RICHIR, BONFILS, SORS, CA- RON, France, 1956	11	3	27 %
FAUVERT et BENHAMOU, France, 1959	31	22	71 %
PLAUCHU et Coll., France, 1960	28	8	32 %
CACHIN et Coll., France, 1961	16	12	75 %

Dans la plupart des séries, la fréquence de l'association est supérieure à 50 % sauf dans celles de Coleman, Haynes et Phillips, celle de Blatchford et en France celles de Richir, Bonfils, Sors et Caron et de Plauchu et collaborateurs.

Il est étonnant de trouver dans notre pays, pour les séries les plus récentes, des chiffres aussi *discordants* que : 27 %, 71 %, 32 % et 75 %. Dans l'ensemble, la cirrhose commune alcoolique, la plus fréquente, est celle habituellement associée et l'existence parfois d'une cirrhose différente susceptible de se Cancériser plus (post-nécrotique, bronzée) ne peut expliquer ces différences de pourcentage. Tous les auteurs observent un même fait : la sclérose anatomique du foie. Mais ils ne semblent pas lui donner la même signification dans tous les cas. En effet, les critères différentiels entre cirrhoses « vraies » et stroma-réaction fibreuses diffuses péri-néoplasiques des formes multi-nodulaires, les plus fréquentes, doivent être différents selon les auteurs. Un tel fait doit expliquer, en partie du moins, cette discordance.

b) Le tableau suivant montre la fréquence du cancer primitif du foie *au cours des cirrhoses*, c'est-à-dire, le risque que possède une cirrhose de se Cancériser :

Fréquence du cancer primitif au cours des cirrhoses

Auteurs	Nombre de cirrhoses autopsiées	Nombre de cancers primitifs du foie	Fréquence en %
MALLORY, Etats-Unis, cas recueillis de 1897 à 1932	549	12	2,2 %
ZEITLHOFFER, Autriche, cas recueillis de 1900 à 1912	296	9	3,0 %
BERK et LIEBER, Etats-Unis, cas recueillis de 1910 à 1910	950	32	3,4 %

Auteurs	Nombre de cirrhoses autopsiées	Nombre de cancers primitifs du foie	Fréquence en %
STEWART, Angleterre, cas recueillis de 1910 à 1931	264	9	3,4 %
MAC DONALD, Etats-Unis, cas recueillis de 1917 à 1954	2.402	82	3,4 %
COUNSELLER et MC INDOE, Etats-Unis, cas recueillis de 1914 à 1905	127	5	3,9 %
ZEITLHOFFER, Autriche, cas recueillis de 1920 à 1932	337	15	4,4 %
FIESSINGER et LEROUX, France, cas recueillis de 1941 à 1942	47	3	6,4 %
ZEITLHOFFER, Autriche, cas recueillis de 1938 à 1950	295	35	11,9 %
HED, Suède, cas recueillis de 1947 et 1956	113	16	14,2 %
PARKER, Angleterre, cas recueillis de 1919 à 1955	184	30	16,3 %
FAUVERT et BENHAMOU, France, cas recueillis de 1947 à 1958	361	22	6,1 %
CACHIN, PERGOLA et LIGNEUREUX, France	210	16	5,4 %

En Europe et en Amérique du Nord le pourcentage varie de 2 à 16 %. La cirrhose du Noir Africain dégénère beaucoup plus souvent, et le fait noté par Higginson, qu'en Afrique du Sud les cirrhoses du foie développent un cancer primitif dans une proportion de 5,2 % chez les Blancs et de 32 % chez les Bantous, nous paraît d'autant plus intéressant que l'index des cirrhoses est à peu près le même dans le matériel d'autopsie (Bantous : 8,2 %, Blancs : 7,6 %). En France, la fréquence de cancérisation est d'environ 5 à 6 %. La plus grande fréquence du cancer primitif du foie dans certaines régions du globe s'explique, dans une certaine mesure, par le grand nombre de cirrhoses et la grande tendance à la cancérisation de celles-ci.

c) D'après la classique statistique de Zeitzhofer, la cancérisation des cirrhoses aurait *augmentée* au cours de ce demi-siècle :

	Nombre de cirrhoses autopsiées	% de cancers primitifs du foie
1900-1912	296	3,04 %
1920-1932	337	4,44 %
1938-1950	295	11,86 %

Ce phénomène serait la conséquence, du moins en Europe et en Amérique du Nord :

- 1° De l'âge des cirrhotiques plus grand qu'autrefois : d'où un plus grand risque de dégénérescence maligne.
- 2° Surtout de l'évolution plus prolongée des cirrroses grâce aux traitements modernes. Les cirrhotiques survivent à des accidents infectieux ou hémorragiques qui autrefois les auraient fait mourir précocement. Cet allongement de l'évolution permet le développement plus fréquent d'une tumeur maligne. Fait paradoxal, ce sont les cirrroses qui évoluent à bas bruit, celles qui restent longtemps les moins sévères qui ont une plus grande tendance à la cancérisation.

d) Il est très intéressant de comparer les statistiques donnant *simultanément* la fréquence du cancer primitif chez les cirrhotiques et les non cirrhotiques :

Sujets cirrhotiques			Auteurs	Sujets non cirrhotiques		
Sujets examinés	Nombre de C.P.F.	%		Sujets examinés	Nombre de C.P.F.	%
128	8	6,2 %	OPHULS	2.111	3	0,14 %
264	9	3,4 %	STEWART	7.649	4	0,05 %
298	19	6,4 %	BENHAMOU et FAUVERT	633	3	0,47 %

Ces chiffres sont éloquentes : le cancer primitif du foie (C.P.F.) serait de 14 à plus de 60 fois plus fréquent chez le cirrhotique que chez le non cirrhotique.

e) Trois faits, vérifiés constamment dans tous les territoires méritent encore d'être notés :

- 1° L'incidence du *sexe* sur l'association : les hommes font trois à quatre fois plus de cancer primitif du foie avec cirrrose que les femmes.
- 2° L'hépatome est beaucoup plus souvent associé à une cirrrose que le cholangiome.
- 3° Nous avons déjà envisagé la question de l'âge de survenue du cancer primitif. Sous l'angle de l'association avec la cirrrose, cette notion est très intéressante à considérer. En effet, le cancer hépatique survient en Europe et en Amérique du Nord surtout après 40 ans et avec prédilection entre 50 et 70 ans, c'est aussi l'âge de la plus grande fréquence des cirrroses et des cancers en général. En zone inter-tropicale, c'est entre 20 et 40 ans que survient le plus grand nombre de cas et c'est aussi l'âge où la cirrrose frappe le plus grand nombre de sujets, les autres cancers étant comme ailleurs plus fréquents à un âge plus avancé.

Nous rappellerons que nos deux cas étaient des hépatomes associés à une cirrrose et concernaient des hommes de 40 et 59 ans.

II — COMMENT EXPLIQUER LES RELATIONS CANCER-CIRRHOSE ?

a) *Trois théories* se proposent ce but :

1° La première fait de la cirrhose un processus réactionnel qui se développe secondairement au cancer. (Lancereaux, Fried, Wegelin, et admise encore en partie par Richir, Bonfils, Sors et M^{me} Caron).

2° Pour la deuxième, cirrhose et cancer représentent les effets distincts et indépendants bien qu'associés d'un même facteur pathogène. (Fischer, Hanot et Gilbert, Kelsch et Kiener).

3° La troisième théorie estime que la cirrhose précède le cancer et prédispose à son développement. (Sabourin, Brissaud, Eggel, Turnbull et Whorthington, Rolleston et Mac Née, Yamagiwa, Ménétrier, Fiessinger et Leroux, Berman, Ninard, Orcel).

b) Cette dernière théorie est actuellement soutenue par la plupart des anatomo-pathologistes. De nombreux arguments plaident en sa faveur :

1° *Arguments statistiques :*

- Le cancer primitif du foie survient avec une fréquence impressionnante dans les zones à forte incidence cirrhotique et dans tous les pays le pourcentage de l'association des deux affections est très élevé.
- L'augmentation de la durée d'évolution des cirrhoses semble s'accompagner d'une augmentation de la fréquence du cancer primitif.
- Les statistiques donnant simultanément la fréquence du cancer hépatique chez les cirrhotiques et les non cirrhotiques sont éloquentes.
- A l'augmentation du nombre des cirrhoses dans le temps semble correspondre une augmentation du nombre des cancers.
- Il existe un parallélisme étroit entre l'âge du survenue des cirrhoses et l'âge d'éclosion du cancer primitif du foie selon la zone géographique considérée.

2° *Arguments cliniques :*

Si très souvent les malades atteints de cancer hépatique primitif se présentent à l'hôpital pour la première fois, il existe malgré tout des cas où la cirrhose est reconnue antérieurement à l'apparition de la tumeur maligne. Il en était ainsi pour : Mensch et Hanno (8 ans avant), Dammin (6 ans avant), Villaret et Rubens-Duval (6 ans avant), Levrat, Brette et St Cyr (2 ans), Benhamou et Fauvert (un cas plus de 10 ans auparavant), Cachin, Pergola et Ligneux (un cas 20 ans auparavant). En ce qui nous concerne, l'un de nos malades présentait une cirrhose post-nécrotique reconnue 1 mois avant la dernière hospitalisation par ponction-biopsie hépatique, et l'autre, ethylique de longue date, un gros foie et une perturbation des fonctions hépatiques avaient été décelés 1 an avant.

Mais la majorité des malades arrivent avec d'emblée un gros foie en même temps cirrhotique et cancéreux. Dans ces cas, la clinique seule ne permet pas d'affirmer de façon absolue l'antériorité de la cirrhose sur le cancer primitif du foie.

3° *Arguments anatomo-pathologiques :*

Ils ont été particulièrement étudiés par L. Orcel.

1. Découverte de quelques nodules néoplasiques dans un foie entièrement cirrhotique; il est alors difficile d'admettre que cette cirrhose diffuse

et souvent connue cliniquement puisse n'être qu'un simple processus réactionnel contemporain ou secondaire à l'évolution du cancer.

2. La cirrhose subit souvent des remaniements secondaires au contact des plages néoplasiques. Ces remaniements sont à type d'involution fibreuse du parenchyme hépatique. Les nodules cancéreux refoulent en grossissant le parenchyme complètement involué et celui-ci fini par les « encapsuler ».

3. « Le cancer apparaît et se modèle sur le foie en fonction de la cirrhose ». Ainsi, pour L. Orcel, « dans certains cas, on a vraiment l'impression que le nodule de régénération cirrhotique se transforme d'emblée en foyer épithéliomateux à la périphérie duquel toutes les transitions existent entre travées cancéreuses et non cancéreuses. Ailleurs, on observe des formations « intermédiaires » au point de vue morphologique, entre les simples nodules de régénération cirrhotiques et les foyers épithéliomateux les plus évidents ».

4° Sur le plan *expérimental*, l'unanimité n'est pas faite sur les relations existantes entre cirrhoses et développement des tumeurs malignes du foie chez le rat. Pour certains, la cirrhose précède invariablement le cancer, pour d'autres, la cirrhose n'est pas un précurseur absolument nécessaire au développement d'un carcinome bien qu'elle soit très souvent associée à lui. Mais tous les auteurs sont cependant d'accord pour affirmer que la tumeur apparaît plus tôt et plus souvent chez les animaux mis à un régime cirrhogène.

c) Une fois admis le fait que la cirrhose joue un rôle important dans l'étiologie du cancer primitif du foie, comment expliquer les *relations intimes* de ces deux affections ?

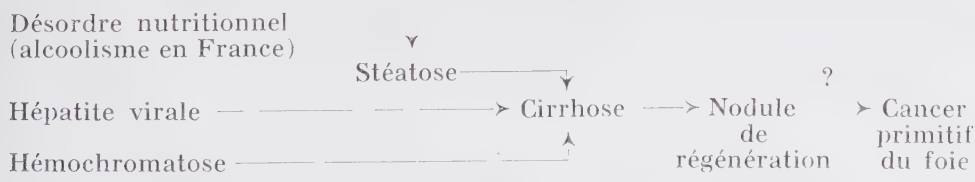
La théorie irritative du cancer par sélection telle qu'elle avait été décrite par Ménétrier n'est plus admise actuellement.

L'idée selon laquelle la transformation cancéreuse serait due au même facteur qui a provoqué la cirrhose n'est pas non plus satisfaisante. (Kelsch et Kiener, Hanot et Gilbert).

Il semble beaucoup plus probable que la cirrhose représente par ses nodules de régénération un terrain de prédilection pour le développement en plusieurs endroits différents du processus néoplasique. Cette idée avait été soutenue par FIESSINGER et LEROUX qui écrivaient :

« La transformation cancéreuse résulte d'une déviation du processus hyperplasique qu'engendre cette cirrhose bloquée. Il y a donc succession de deux processus, cirrhose et cancer, et la transition est faite par les hyperplasies réactionnelles qui en même temps et en plusieurs endroits à la fois subissent la même évolution monstrueuse ».

Schéma hypothétique des relations entre cirrhose et cancer primitif du foie, emprunté à Benhamou et Fauvert



Donc, à un certain moment de l'évolution, un nodule de régénération cirrhotique hyperplasique devient brusquement malin. Le mécanisme d'un tel mode de cancérisation est encore totalement inconnu.

III — ROLE DE L'HÉPATITE VIRALE DANS LE CANCER PRIMITIF DU FOIE.

a) La classique statistique de Mac Donald suggère que certaines cirrhoses se cancérisent plus que d'autres :

Fréquence du cancer primitif du foie dans les différents types de cirrhose d'après Mac Donald, 1956

	Nombre de cas autopsiés	Nombre de C.P.F.	%
Cirrhose méta-ictérique	222	29	13,1 %
Hémochromatose	155	12	7,7 %
Cirrhose nutritionnelle	1.039	26	2,4 %
Cirrhose indéterminée	378	8	2,1 %
Cirrhose biliaire	340	7	2,1 %
Cirrhose cardiaque	202	0	0 %
Cirrhose syphilitique	36	0	0 %

Ainsi, 13,1 % des *cirrhoses post-nécrotiques* développent un cancer primitif du foie. Nous rappellerons que chez l'un de nos malades le cancer était associé à une cirrhose de ce type et qu'un ictère passager avait été retrouvé 4 ans auparavant.

b) Lynch le premier (1937) établit un rapport entre le cancer primitif et l'atrophie subaiguë cirrhogène du foie.

En 1946, Boulin, Caroli, Urhy et Hewitt décrivèrent dans une observation particulièrement démonstrative la survenue d'un cancer hépatique chez un jeune homme atteint d'atrophie subaiguë cirrhogène. L'examen histologique outre une cirrhose post-nécrotique, mettait en évidence un hépato-cholangiome. Les auteurs insistaient sur les liens possibles entre le facteur viral et le néoplasme et tentaient de donner une explication étiologique sur le mode de cancérisation de ces cirrhoses particulières.

Sheldon et James (1948), décrivaient 5 cirrhoses dont la cause fut établie comme étant une hépatite virale. Deux développèrent un cancer primitif.

Walsch et Wolff (1952) rapportent deux cas. Dans le premier, une cirrhose post-nécrotique complique une atteinte virale survenue 5 ans avant. La cirrhose se décompense rapidement et l'examen histologique montre un hépatome typique. Dans le deuxième cas, le malade passa de l'hépatite aiguë à l'hépatite subaiguë cirrhogène. Celle-ci évolua 8 ans puis se décompensa rapidement. Hépato-cholangiome à l'examen histologique.

Roth et Duncan (1955) ont observé un cancer primitif du foie chez un enfant, 2 ans et 9 mois après une hépatite virale survenue à l'âge de 5 semaines.

De Russie, viennent deux cas de cancer primitif découverts chez des enfants dont les mères avaient été infectées par le virus de l'hépatite durant leur grossesse. (Shapiro, 1960).

Benner et Labby (Etats-Unis, 1961), s'inquiètent du nombre croissant des hépatomes aux U.S.A. et, constatant l'augmentation alarmante de la fréquence actuelle des hépatites infectieuses dans ce pays, se demandent si dans un proche avenir l'on n'assistera pas à une augmentation des cas de cancer primaire du foie.

Enfin, Payet et Camain (Dakar) retrouvent des antécédents d'ictère viral chez 30 % de leurs malades et se demandent si le facteur viral n'agirait pas en transformant une pré-cirrhose en cirrhose vraie et, ne jouerait pas ensuite un rôle dans la transformation maligne des nodules hyperplasiques de régénération. Ces auteurs ont d'ailleurs insisté à plusieurs reprises sur l'importance de l'hépatite virale dans l'étiologie de la « cirrhose commune des Africains ». (Dans 80 % des cas la cirrhose associée au cancer est en Afrique du type post-nécrotique, statistique de Steiner, Camain et Netik). La répartition de ces cirrhoses se superpose d'ailleurs assez bien aux zones d'endémicité de l'hépatite virale, zones qui sont les mêmes que celles du cancer primitif.

c) Ces exemples montrent qu'il existe des *liens* entre cancer primitif du foie et hépatite virale.

L'atteinte virale initiale peut se manifester par un ictère infectieux bénin en apparence ou bien être très fruste, passager (notre cas N° 1), voire même dans certains cas passer complètement inaperçu (formes anictériques). La cirrhose post-nécrotique se révélera quelques années après. L'hépatite aiguë peut aussi évoluer d'emblée vers l'hépatite subaiguë cirrhogène. Dans tous les cas, cette cirrhose de Mallory-Marchant est le siège de phénomènes de régénération très intenses et, dans quelques cas, une déviation monstrueuse de l'hyperplasie aboutit au cancer primitif par un mécanisme encore inconnu.

On peut se demander si, indépendamment de son rôle cirrhogène, le virus ne pourrait avoir une action plus directe, en induisant par exemple la transformation des nodules hyperplasiques en nodules tumoraux malins. C'est poser, à propos du cancer primitif du foie, le problème de la théorie virale du cancer, domaine vaste, complexe et encore partiellement mystérieux.

CONCLUSIONS

I — Nous avons présenté les observations de deux malades atteints de cancer primitif du foie. Dans les deux cas, il s'agissait d'un *hépatome* associé à une *cirrhose* (hypertrophique d'origine alcoolique dans un cas et post-nécrotique vraisemblablement due à une hépatite virale dans l'autre).

II — Cette maladie, qui survient surtout chez l'homme, est extrêmement fréquente dans les régions intertropicales d'Afrique et d'Asie, mais il ne s'agit pas d'une prédisposition raciale véritable. Elle est relativement rare en Europe et en Amérique du Nord où elle survient à un âge différent, mais des cas de plus en plus nombreux y sont actuellement observés. L'allongement de la survie des cirrhotiques expliquerait en partie ce fait.

III — Les manifestations cliniques sont nombreuses et variées et les syndromes réalisés souvent trompeurs, ce qui rend les diagnostics positif et différentiel cliniquement difficiles. Mais en France, dans la majorité des cas, ce cancer se présente sous le masque d'une cirrhose (qu'il y ait ou non une sclérose hépatique anatomique associée). Et, toute cirrhose *aiguë*, toute cirrhose se décompensant brutalement et évoluant rapidement sans raison évidente, devra évoquer le cancer primitif du foie.

IV — Les examens complémentaires sont indispensables. Les examens biologiques, dont les épreuves fonctionnelles hépatiques, sont de peu de secours. La laparoscopie et la ponction-biopsie hépatique dirigée permettent souvent le diagnostic. La radiographie thoracique est parfois utile. La splénoportographie n'est pas décisive et, les tumeurs à développement postérieur et supérieur, celles qui échappent justement à la péritonéoscopie, trouveront dans l'avenir une méthode d'exploration de choix : la scintillographie hépatique. Souvent, seul l'examen anatomo-pathologique après autopsie permettra la certitude absolue.

V — L'association du cancer primitif et de la cirrhose hépatique est très fréquente et cela quelle que soit la zone géographique. Son importance est considérable car elle semble avoir une action déterminante dans l'étiologie du cancer primitif. Son rôle exact est discuté et plusieurs théories tentent d'expliquer les relations cancer-cirrhose.

De nombreux arguments plaident en faveur de l'hypothèse selon laquelle elle précède et prédispose au développement du cancer, mais le phénomène de la cancérisation reste encore actuellement mystérieux.

Des liens existent entre hépatite virale et carcinome primitif, mais il est impossible pour l'instant de savoir si le virus n'a qu'une action indirecte, cirrhogène, ou s'il possède, en plus, une action directe sur la cellule hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIES L. : A propos d'un cancer primitif du foie de type tropical avec métastases pulmonaires et pancréatiques. Thèse médicale, Paris, 1951.
- ABDINE F.H. and YOUSEF A.S. : Malignant disease of liver in Egypt (studies by needle biopsy). J. Roy. Egyptian M. A., 36: 281-297, 1953.
- ADELHEIM R. : Primäres Leberkarzinom und Leberzirrhose. Frankfurt. z. Path., 14, 320, 1913.
- ABEATICI S. CAMPI L. : Les caractéristiques splénoportographiques des tumeurs du foie et de la partie supérieure de l'abdomen. Acta chir. Belge, 59: 803-804, Dec. 60.
- A case of primary cancer of the liver. Bol. Med. Hosp. Infant (Mex.), 18: 325-330, May-June 1961 (en espagnol).
- ADAMOVA N.S. : La clinique du cancer primaire du foie. Terapvetitchesky Arch. (russe), 1935, 25, n° 2, 50-53.
- AFANASEVA K.A. : Problem of clinical detection of cirrhosis-cancer of the liver. Sovet. med., Moskova, 22: 32-37, Aug. 1958.
- AFANASEVA K.A. : On clinical aspects of primary carcinoma of the liver complicated by hemorrhage into abdomen cavity. Sovet. Med. 13: 61-66, Sept. 59.
- AGNEW C.H. : Carcinoma of the liver. A report of 31 cases. J. Kansas Med. Soc., 62: 352-357, Aug. 1961.
- AGUSTONI C.B., TABOADA F.F., SAN GIOVANNI J. y EGUIA O. : Hepatoma maligno primitivo y cirrosis. Prensa méd. Argent. 42: 3835-3838, 1955.
- ALBEAUX-FERNET M. : Les tumeurs malignes du foie, in Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Foie, 1948, 7038 A, 1-8.
- ALLOCO (D') : Sull adeno cancro con cirrosi del fegato. Arch. Ital. di Med. int., 4, 54, 1901.
- ALVES J. DE R. : Hepatoma maligno. Hospital, Rio de Janeiro, 47: 367-377, 1955.
- AMAKI I. : Cytodiagnosis of malignant tumors of liver by means of needle biopsy and smear method; cytological features of hepatoma. Tohoku J. Exper. Med., 58: 553-558, 1953.
- AMBROSIUS K. : Primary carcinoma of the liver. Medizinische, 111-114, 1956.
- ANGLESIO E. : Isolated bone metastases as manifestation of primary tumor of the liver; Report case and review of literature. Gastroenterology, 27: 307-317, 1954.
- ARAMBURU J.N. : Hepatoma maligno. Arch. Urug. Méd., 47, Oct. 1955.
- ARCOS PEREZ M. et GONZALES PUIG R. : Compression de la veine cave inférieure par un hépatome. Phlébographie de la veine cave inférieure. Arch. mal. App. digest., 43: 445-454, 1954.
- ARESU M. : Di alcune questioni ancora controverse sulle cancro-cirrosi del fegato. Tumori. Roma, 10, 422, 1923-24.
- ARGONZ V.E. : Cáncer del hígado y de los canales biliares. An. Cir. (Rosario), 25: 246-252, Oct.-Dec. 1960.
- ARMAS CRUZ R., LOBO PARAGA G., DEL RIO CRUZ S., REID A. : Cáncer del hígado. Correlación anátomo-clínica. Rev. Méd. Chile, 87: 975-980, Dec. 1959.
- ASCOLI : Cancro primitivo del fegato a decorso febrile. Il Policlinico, 31, 445, 1924.
- AUBRY G., PIETRI H., MASSONAT J., THIEBAULT Mme R. : Etude radiologique des foies cirrhotiques sous pneumopéritoine. Algérie Méd., 58: 133-157, 1954.
- AUERBACH O. and TRUBOWITZ S. : Primary carcinoma of the liver with extensive skeletal metastasis and panmyelophthisis. Cancer, 3: 837-843, 1950.

- BACALOGLU C., RAI LEANU, ENACHESCU M. : Neoplastic Atrophic cirrhosi. Rev. Ste Int. Med., n° 23, Nov. 1934.
- BAILLET P. : Evolution clinique en un mois d'un cancer du foie. Soc. Méd. Chir. des Hôp. Libres, n° 7-8, 117-119, 1944.
- BANCROFT et CLELAND : A case of carcinoma in an Australian aboriginal. Entr. Aust. Med. Gaz. Sydney, 1913.
- BANET V., BOLANOS J.M. : Adéno-cancer del higado. Bol.-liga contra el Cancer. La Havane, 8, n° 1, 17 Jan. 1933.
- BARBIER E. : Enquête sur l'étiologie du cancer primitif du foie en Afrique Noire. Thèse Méd., Paris, 1952, n° 926.
- BARIETY M., LESOBRE R., OURY M., POUPEVILLE J. : Métastases pulmonaires et cardiaques dans le cancer primitif du foie. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 76: 23-38, 8-15, Jan. 1960.
- BARJON, GARIN : Cancer primitif du foie avec cirrhose. Lyon Méd., 1, 139, 1908.
- BARR R.W., SOMMERS S.C. : Endocrine abnormalities accompanying hepatic cirrhosis and hepatoma. J. Clin. Endocr. Metab., 17: 1017-1029, Sept. 1957.
- BARRY M.W., RUSSUM B.C. : Primary carcinoma of the liver; a report of 4 cases. Neb. St. J., 16, 312, 1931.
- BATES J.C. : Carcinoma of liver with bone metastases resembling multiple myeloma. U.S. Forces M.J., 3: 1881-1885, 1952.
- BATTAGLIA P.S., MC CORMACK L.J., BROWN C.H. : Needle biopsy of the liver in malignant hepatic disease. A safe, useful, diagnostic procedure. Amer. J. Gastroenter., 34: 397-403, Oct. 1960.
- BATZENSCHLAGER A., WILHELM E. : Cancer primitif de la travée hépatique sur cirrhose thorotrastique. Ann. anat. path. Paris, 2: 39-50, Jan.-Mar. 1957.
- BAUFLE G.H. et VALIN J. : Cirrhose et cancer du foie. Gaz. méd. France, 25 Mai 1957, 64, n° 10, 959-963.
- BEERS D.M. et MORTON J.J. : Primary carcinoma of the liver with hypoglycemia. American J. Cancer, 1935, 24, 51-55.
- BEHREND A. and HARBERG S. : Primary carcinoma of liver. Am. J. Surgery, 84: 499-502, 1952.
- BEHRENS H. : Hepato cellular carcinoma with diffuse splenic metastase; case. Zentralbl. allg. Path., 87: 18-23, 1951.
- BENCZE B. : Un cas rare de cancer primaire du foie, avec complication mortelle. Zbl. Chir., 28 Fév. 1959, n° 9, 323-325.
- BENHAMOU J.P. : Cirrhose et cancer primitif du foie en France. Méd. Afrique noire, 1-15 Mai 1959, 6, n° 9, 213-216, 7 tabl.
- BENHAMOU J.P., BERTRAND-FONTAINE T. (Mme) et FAUVERT R. : Hémopéritoine aigu spontané et cancer primitif du foie. B. M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1957, 73, n° 11-12-13, 329-338.
- BENHAMOU J.P. et FAUVERT R. : Le cancer primitif du foie en France, à propos de 25 observations. Sem. Hôp. Paris, 1958, 34, 121-134.
- BENNER E.J., LABBY D.H. : Hepatoma; clinical experiences with a frequently bizarre tumor. Ann. Intern. of Med., 54: 620-635, Apr. 1961.
- BENSON : Primary cancer of the liver. Dublin quat. J. of Med. Sc., 493, 1870.
- BERGERET C. et ROULET F.C. : Au sujet des ictères graves, de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique. Acta Tropica, 1947, 4, 210.
- BERGOUNIOU J.L., MASSEYEFF, PÉQUIGNOT G. et TRÉMOLIÈRES J. : Le Kwashiorkor et ses rapports avec les cirrhoses nutritionnelles et le cancer du foie. Sem. Hôp. Paris, 29: 324-334, 1953.
- BERGWALL A. : Om symptomatologien och patogenesen vid spontana hypo-glykamier. I aushuting till ett fall av spontanhypoglykämie vid levercarcinoma. Nord. Med. T., 1942, 15, 2325-2330.
- BERK J.E. et LIEBER M.M. : Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. Amer. J. Med. Sc., 1941, 22, 708-714.
- BERMAN C. : Primary carcinoma of de liver. H.K. Lewis et Co. London, 1951.
- BERMAN C. : Le cancer primitif du foie chez les Bantous d'Afrique du Sud. Sem. Hôp. Paris, 27 : 1034-1042, 1951.

- BERMAN C. : Nutritional state in the causation of primary liver carcinoma. C. R. V^e Conf. internat. Pathology geog. in Rev. Suisse Pathol. gén., 1955, 18, 598-624.
- BERMAN C. : Etiology of primary cancer of liver with special reference to Bantu races of Southern Africa. South African M. J., 29: 1195-1198, 1955.
- BERMAN C. : The clinical aspects, diagnosis and therapy of primary liver cancer. Acta Unio Inter. cancer., Louvain, 13: 681-683, 1957.
- BERMAN C. : Primary carcinoma of the liver. Advance Canc. Res., vol. V: 55-96, 1958.
- BERMAN C. : Primary carcinoma of the liver. Bull. N. York Acad. M., 35: 275-292, May 1959.
- BERMAN C. : The aetiology of primary carcinoma of the liver, with special reference to the Bantu Races of South Africa. S. Afr. J. med. Sci., 6, 145, 1941.
- BERMAN C. : Primary carcinoma of the liver among the Bantu mine-workers of the Witwatersrand Proc.; Transvaal Mine Med. Off. Ass., Juin 1950.
- BETTINI U., DINI S. : Cancrociirrhosis of the liver. Arch. de Vecchi, 28: 35-202, April 1958.
- BEYNON A. : Cancer primaire du foie chez un garçon de 15 ans. Lancet, 2 Oct. 1948, 255, n^o 6527, 528-530, 3 fig.
- BHASKARA REDDY D. et REDDY D.J. : Quelques observations sur le cancer primaire du foie. J. Indian Med. Prof., Déc. 1954, 1, n^o 9, 429-433, 9 fig.
- BINFORD C.H., LAWRENCE R.L., WOLLENWEBER H.L. : Haemochromatosis with primary carcinoma of the liver. Arch. path., 25, 527, 1938.
- BINKLEY J.S. : Aspiration biopsy of tumours of the liver; a report of 19 cases. Amer. J. Cancer, 36, 193, 1939.
- BISGARD J.D. : Le cancer primaire du foie. Arch. Surg., Oct. 1950, 60, n^o 4, 599-610.
- BLANC J. : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie. Thèse médicale, Montpellier, 1920.
- BLANCO P.M. : Sull adenoma maligno primitivo del fegato cirrotico. Rev. Ospedal. Roma, 2, 101, 1912.
- BLATCHFORD F.W. Jr. : Primary carcinoma of liver. Critical analysis of 16 cases. Gastroenterology, 21: 238-244, 1952.
- BLOCH H. and CHAZAN S. : Primary cancer of liver with cirrhosis. Report of case. Arch. Pediat., 73: 89-93, 1956.
- BLOQ C. : Cirrhose, adénome et cancer primitif du foie. Bull. et Mém. Soc. Anatomique, Paris, 412, 1885.
- BOEHMIG H.J. : Embryonal hepatoma. Zbl. allg. Path., 102: 26-38, 28 Feb. 1961.
- BONFILS, RICHIR C. et CARON H. : Aspect actuel du cancer primitif du foie. A propos de 7 observations. Arch. mal. app. dig., 1954, 43, 805-818.
- BONFILS S., MOMBERT J., RICHIR C., LAMBLING A. : Etudes comparatives de quelques épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique au cours de 11 cas de cancer primitif du foie et de 52 cas de cancer secondaire. Arch. mal. App. Digest., 631-650, Juillet-Août 1957.
- BONNAMOUR, GIRAUD : Adéno-cancer avec cirrhose. Lyon Méd., 2, 139, 1928.
- BONNAMOUR, DUPLANT, VANSTEENBERGHE : Adéno-cancer du foie avec cirrhose et généralisation pulmonaire. Lyon Méd., 377, 21 Mai 1933.
- BOULET P., SERRE H., VALLAT G., MIROUZE J., BÉCHARD C. (Mlle) et CARLI (?) : Les formes pseudo-cirrhotiques du cancer primitif du foie; à propos de deux observations. Montpellier méd., Juin 1952, 41-42, n^o 4, 397.
- BOULIN R., CAROLI J., UHRY P. et HEWITT J. : Atrophie subaiguë cirrhogène et cancer primitif du foie. Sem. Hôp. Paris, Nov. 1946, n^o 43, 1978-1984, 7 fig.
- BOURGEON R., CATALANO H., GUNTZ M., GASSER M. : Spléno-porto-graphie dans le cancer du foie. Algérie Méd., 63: 375-378, Sept. 1959.
- BOYCE F.F., MC FETRIDGE E.M. : Primary carcinoma of the liver. Report of 28 additional cases. Int. surg. Dig., 18, 67, 1934.
- BRAASCH J.W. et PALMER T.E. : Le cancer primaire du foie. Surg. Clin. North Amer., Juin 1959, 39, n^o 3, 799-804, 1 tabl., 1 fig.
- BRAKIER T. et BETZ H. : Cancer primitif du foie et hypoglycémie. Acta Clinica Belg., 1951, 6, 140-152.

- BRAS G. : Nutricional aspects of cirrhosis and carcinoma of the liver. *Fred. Proc.*, 20: (Suppl. 7) 353-360, Mar. 1961.
- BRAZZOLA : Neoplasma epitel. prim. del fegato e cirrosi. *Boll. d. sc. med. chirurg. Bologna*, 1891.
- BREHANT J., LECA A., LE GO R. : Exploration phlébographique porto-cave en cancérologie dans la recherche des adénopathies et métastases profondes.
II : Porto-hépatographies.
III : Porto-hépatographie et cavographies couplées.
Presse Méd., 68: Atlas radio-clinique, 127, 1-4, 13 Fév. 1960.
- BRODIN P., BOLGERT M., PLACA A. : A propos d'un épithélioma primitif du foie révélé par une métastase vertébrale. *Ann. Anat. path. méd. chir.*, 13, 355, 1935.
- BÜNGELER W., EDER M. : Primary carcinoma of the liver. *Deutsch Med. Wschr.*, 85: 959-965, 27 May 1960.
- BUSNI : Hepar lobatum carlinomatosum. *Virch. Arch.*, vol. 252, 1924.
- BUSSET F., DELINOTTE et SIMON : Hémopéritoine mortel secondaire à un cancer du foie. *Ann. Anat. path. méd. chir.*, 16, 366, 1939.
- BYALIK and SEMETZ : Primary carcinoma of the liver. Description of six cases. *Problems of oncology. Kharkov*, 11, 1937, 62-83.
- CABOT : Cirrhosis of liver. *Hepatoma. New. Engl. J. Med.*, 406, 25 Fév. 1932.
- CABOT : Toxic cirrhosis primary liver cell carcinoma (Hepatoma). *N. Engl. J. Med.*, 216, 209, 4 Fév. 1939.
- CABOT : Cirrhosis of liver-alcoholic hepatoma with metastases to lung, Adrenal, retro-peritoneal lymph nodes and diaphragm. *N. Engl. J. Med.*, 219, 235, Août 1938.
- CABOT : Cirrhosis of liver hepatoma. Arterio sclerotic occlusion of coronary artery. *New England J. med.*, n° 203, 1256, 1930.
- CABOT : Case 18.082. Cirrhosis of liver hepatoma. *N. Engl. J. Med.*, 206, 406, 25 Fév. 1932.
- CABOT : Case 26.441. Primary carcinoma of liver combined type adeno-carcinome and hepatoma. *N. Engl. J. Med.*, 223, 731, 31 Oct. 1940.
- CABOT : Case 22.051, primary carcinoma of the liver : hepatoma. *New England M. J.*, 214, 1936, 209-211.
- CACHIN M. : Cancer primitif du foie. *Presse méd.*, suppl., 24 Août 1949, 57, n° 54, 772-A-772-B.
- CACHIN M., PERGOLA H. et VERON P. : Hématochromatose et cancer primitif du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 28 Av. 1960, 36, n° 20, 1278-1283.
- CACHIN M., PERGOLA F., LIGNERREUX J. : Le cancer primitif du foie. A propos d'une statistique de 16 cas. *Rev. Méd. Franç.*, 42: 127-133, Mars 1961.
- CADE et SAVY : Sur trois cas de cancers primitifs du foie avec cirrhose. *Lyon Méd.*, 1, 791, 1908.
- CAILLAU, BURILANCO : Adeno-cancer du foie avec cirrhose. *Soc. d'Anat.*, Juillet 1913.
- CALLERIO : Contributo allo studio clinico-pathologico della cancro-cirrosi del fegato. *Riv. clin. med. Florence*, 32, 45, 1931.
- CALMET L. et JOURNE : Le cancer primitif du foie chez les tirailleurs sénégalais. Données anatomo-cliniques. *Marseille méd.*, 15 Mars 1946, n° 3, 126-130.
- CAMAIN R. : Données pathogéniques et étiologiques concernant le cancer primitif du foie. *Méd. Afr. noire*, 1^{er} au 15 Oct. 1956, 3, n° 58, 3-5.
- CAMAIN R. : Données pathogéniques et étiologiques concernant le cancer primitif du foie. II) De la cirrhose du cancer primitif du foie des Africains. *Méd. Afrique noire*, 16-31 Oct. 1956, 3, n° 59, 3-8.
- CAMAIN R. : Symposium of primary cancer of the liver in Africa. Report. *Acta Unio Int. cancer.*, Louvain. 13: 617-622, 1957.
- CAMAIN R. : Histopathogénie du cancer du foie. *Journées méd. Dakar*, 8-12 Janv. 1958 (suppl. *Méd. Afr. Noire*), Oct. 1958, n° 18-19, 37-41.
- CAMAIN R. : Données pathogéniques et étiologiques concernant le cancer primitif du foie. In « Cancer primitif du foie et des voies biliaires », Masson, édit., Paris, 1958 (Communication présentée à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique).

- CAMERON G.F. : Primary carcinoma of the liver. Review of 18 autopsied cases. Gastroenterology, 27: 161-165, Aug. 1954, n° 2.
- CAMERON G.R. : Liver as site and source of cancer. Brit. J.M., 1: 347-352, 1954.
- CAMPANACCI D., PIERAGNOLI E., TURA S. et DANIELLI G. : Rapports du cancer du foie et de l'alimentation. L'importance du soufre et des groupes sulphydriques. Minerva med., 19 Mai 1958, 49, n° 40, 2038-2039.
- CARBONNEL et GIROD : Cancer du foie, symptomatologie inattendue. Bull. Alg. Carcin., 4: 30-32, 1951.
- CARDI E.R. and VALLONE J.J. : Primary carcinoma of liver presenting itself as acute abdominal condition. Am. J. Surg., 87: 149-151, 1954.
- CAROLI J., COUINAUD C., JAMMET H., ETEVE J. et PLESSIER J. : Cancer primitif du foie : forme extirpable. Valeur diagnostique de la laparophotographie en couleurs et de la gammagraphie au Rose Bengale I 131. Résection du foie gauche. Rev. méd. chir. Mal. Foie, 1959, n° 3, 139-184, 1 tabl.
- CAROLI J., BONNEVILLE B. : Valeur diagnostique de la scintillographie hépatique. Etude critique. Arch. mal. app. digest., Janv.-Fév. 1962, p. 55.
- CARNAHAN D.S. : Primary hepatoma with metastasis to long bone. Radiology, 55: 844-847, 1950.
- CARVALHO A. : A incidência do câncer primitivo do figado en Pernambuco, Brasil. Ann. Fac. méd. Univ. Recife, 12: 31-40, 1954.
- CASANOVA P., CARCASSONNE Y. : Cancers du foie. Marseille Méd., 97: 875-890, 1960.
- Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 43.302. N. England J. M., 257: 187-192, Jul. 1957.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 46.361. N. England J. M., 263: 505-509, Sept. 1960
- CATHALA J. : L'adénome solitaire. Contribution à l'étude des tumeurs primitives du foie. Thèse Méd., Paris, 1921.
- CAUSA A., MILANES F. y LEON P.M. : Carcinomas primitivos del hígado; revisión clínico patológica de seis casos. Med. Latina, 13: 239-255, 1955.
- CHABEUF M. : A propos de 56 observations de cancers relevées chez les indigènes du Sud-Cameroun. Cahiers méd. de l'Union Française, 1947 (1).
- CHAPPET, MEURIQUAND : Cancer nodulaire primitif du foie avec cirrhose. Lyon Méd., Juin 1908.
- CHARACHE H. : Cancer primitif du foie. Am. J. Surg., Janv. 1939, 43, n° 1, 96-105, 2 fig.
- CHARMEUX J.F. : A propos d'un cas de cancer primitif du foie avec manifestation hypoglycémique. Thèse Méd., Paris, 1956.
- CHAVY A. : Le cancer primitif du foie. Gaz. méd. France, 25 Mai 1957, 64, n° 10, 979-985.
- CHEVAT H., LARIBAUD J., CHEVREL M., DEMAÏLLE A., ADENIS L. : Evolution clinique d'un hépatome du sujet jeune. Lille Méd., 6: 421-423, Mai 1961.
- CHIGOT P.A. : Les cancers du foie de longue durée. Un cas d'épithélioma en palissade. Thèse Méd., Paris, 1938, Legrand, édit.
- CHUDACEK Z., SEBOR J. : On the roentgen picture of malignant hemangioma of the liver. Fortschr. Roentgenstr., 95: 139, Jul. 1961.
- CLAYMAN S.G. : Unusual case of primary carcinoma of the liver. Associated with diabete mellitus, pulmonary tuberculosis and tuberculous empyema. Lancet, 65, 144, 1945
- CLEMMENSEN J., NIELSEN A. : Infective jaundice and liver carcinoma in Denmark. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 579-586, 1957.
- CLOIN : Multiple Adenombildung einer zirrotischen leber. Prag. med., Wschz., 26, 261, 1901.
- COERS C., DROCHMANS P. : Les cancers primitifs du foie. Etude anatomo-clinique. Acta. clin. Belg., 2, 402, 1947.
- COLELLA G. : Su di un caso di cancro nodulare primitivo del fegato con decorso acuto e Febrile (studio anatomo-clinico dei cancri primitivo del fegato). Morgani, 69, 1361, 1927.
- COLEMAN J.A., HAINES R.D. and PHILLIPS C. : Primary carcinoma of liver. Gastroenterology, 27: 166-177, 1954.

- COLLINET : Epithélioma primitif du foie accompagné d'adénome, d'hyperplasie diffuse et cirrrose. Bull. et Mém. Soc. Anat. Paris, 281, 1893.
- CONSTANTIN L., PÉLISSIER M. : A propos de quelques modifications dynamiques et morphologiques de l'aspect radiologique du diaphragme. Journ. Radio. et Electro., 32: 934, 1951.
- CONTE M., MALVEZIN J. : L'ictère au cours des cancers du foie. Rev. du Practicien, Paris, 10: 2503-2509, 11 Sept. 1960.
- CORCOS A., CORCOS S. (Mme) et ABDUL-RAHIM A. : Ascites curables au cours d'un hépatome malin. Arch. Mal. App. dig., Mars 1961, 50, n° 3, 194-196.
- CORNIL L., HECKENROTH F., MOSINGER M. et BONET : Considérations anatomo-cliniques sur un épithélioma primitif du foie avec métastases veineuses porte massive dans le foie, le duodénum et le tronc de la veine porte. Bull. Ass. Franç. Cancer, 23, 433, 1934.
- COSTA A., PUCCINI C. : Genetic dependence and causal concomitance in statistical interpretation of problem of hepatic cancer-cirrhosis. Arch. « de Vecchi », Anat.-path., 15: 759-763, 1950.
- COULLAUD, DELATER : Adéno-cancer aigu du foie avec localisation secondaire à la seule prostate chez un jeune homme de 21 ans. Soc. Anat., 19 Mars 1922.
- COURMONT, CREMIEU : Cancer primitif du foie avec cirrrose. Lyon Méd., 578, 1908.
- CRAWFORD W.H. : Hypoglycemia with coma in a case of primary carcinoma of the liver. Amer. J. Med. Sci., 1931, 181, 496-502.
- CRUICKSHANK A.H. : The pathology of 111 cases of primary hepatic malignancy collected in the Liverpool region. J. Clin. Path., 14: 120-131, Mar. 1961.
- CULPEPPER A.L., VON HAAM E. : Primary carcinoma of the liver with extensive metastasis to the Right heart and Tumour thrombosis of the inferior vena cava. Amer. J. Cancer., 21, 355, 1934.
- CUNNINGHAM R.M. : Primary carcinoma of the liver; a clinico-pathological report of 14 cases at University Hospital, 1927-1943. Bull. Sch. Med. Maryland, 28, 61, 1943.
- CURTILLET et AUBAGNIAC : Contribution à l'étude des opacités de la base droite d'origine abdominale. Journal de Chirurgie, 66: 257, 1950.
- CZEZOWSKA, SCHUSTEROWNA : Clinical and histologic study of 8 cancer in relation to cirrhosis. Polska. Gaz. lek., 437, 12 Juin 1933.
- DAGNAS R. : Le cancer primitif du foie à forme hypoglycémiant. Thèse Méd., Bordeaux, 1959.
- DAINVILLE DE LA TOURNELLE : Hépatome et cirrrose hypertrophique alcoolique du foie. Ann. Anat. Path., 14, 544, Juin 1937.
- DANAKIM CHAU : Du cancer primitif du foie au Nord-Vietnam. Thèse, Hanoï, 7 Juil. 1954, n° 2.
- DANILOV : Le cancer du foie. Vestnik. chir. Imeni. Grekava, 57, 1938, 117-124.
- DAVIES J.N.P. : Primary liver carcinoma in Uganda Africans. C. R. V^e Confér. internat. Pathologie Géogr., in Revue Suisse de Pathol. gén., 1955, 18, 661.
- DAVIES J.N. : Incidence of primary carcinoma of the liver in Kampala. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 613-616, 1957.
- DAVIES J.N., OWOR R. : The diagnosis of primary carcinoma of the liver; an assesment of the reliability of clinical diagnosis in Uganda Africans. E. Afr. Med. J., 37: 349-354, Apr. 1960.
- DELALOYE B., MAGNENAT P., CRUCHAND S. : Hépatoscintillographie avec l'Iode 131 (albumine humaine marquée à l'Iode 131). Rev. méd. Suisse Romande, 80: 280-284, Avril 1960.
- DELARUE J. et FRUHLING L. : Cancer primitif du foie et des voies biliaires. Masson, édit., Paris, 1957.
- DELCOURT A., DELCOURT R., et VAN DER HOEDEN R. : Cancer primitif du foie. Données biologiques, Acta Gastro-enter. Belge, 18: 873-879, 1955.
- DELORE P., CROIZAT : Adéno-cancer du foie avec cirrrose chez un syphilitique. Lyon Méd., 144, 561, 1929.
- DELRIO J.M., COLILLAS R. : Hepatoma maligno (Carcinoma hepatocitico) de evolución excepcional. Bol. Soc. Cir. B. Aires, 41: 348-355, Jul. 1957.

- DE MASSARY M., MENETRIER M. : Cancer primitif du foie chez un soldat de 25 ans. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 41, 1252, 1917.
- DENOIX P.F. : La fréquence du cancer du foie dans le monde. C. R. V^e Confér. internat. Pathologie Géogr., in Revue Suisse de Pathol. gén., 1955, 18, 564.
- DENOIX P.F. : Le cancer du foie en A. O. F. de 1940 à 1946. Bull. Ass. Et. Cancer, 1947, 34, n° 1.
- DENT C.E. and WALSH J.M. : Primary carcinoma of liver : Description of case with ethanoluminuria, new and obscure metabolic defect. Brit. J. Cancer, 7: 166-180, 1953.
- DEPAILLAT A. : Cancer primitif de la travée hépatique avec métastases costales révélatrices chez un vieillard. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 73: 969-973, Nov. 1957.
- DEROT M., GOURY-LAFONT M., RATHERY M. et ROUDIER R. : Deux cas de tumeurs malignes du foie révélées par des manifestations cliniques d'hypoglycémie. B. M. Soc. méd. Hôp. Paris, 24 Juin, 1^{er} et 8 Juil. 1960, n^{os} 23-24-25, 864-870.
- DESENS DE LAVIGERIE R. : Contribution à l'étude des rapports entre hémochromatose et cancer primitif du foie. Thèse Méd., Paris, 1960.
- DIAZ-RUBIO M., LOPEZ ROMASANTA E. : Cáncer del hígado. Nuestra experiencia. Rev. clin. espa., 74: 292-298, 15 Sep. 1959.
- DIBLE J.H. : Fatty change, cirrhosis, and, liver cancer in Great Britain. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 547-552, 1957.
- DICK A., MEAD S.G., MENSCH M., SHATTEN W.E. : Primary hepatoma with metastasis to the mandible. An. J. Surg., 94: 846-850, Dec. 1957.
- DI VANNA G.L. : Cancres primitifs du foie. Gaceta med., Mai-Juin 1954, 9, n° 3, 304-312.
- DOLO SOMINÉ : Le problème du cancer primitif du foie en Afrique Noire. Considérations étiologiques. Thèse Méd., Paris, 1956.
- DOMINICI, MERLE : Épithélioma et sarcome embryonnaire greffés sur une cirrhose. Arch. Méd. exp., 21, 136, 1909.
- DONALDSON R. : A case of haemochromatosis complicated by a primary carcinoma of the liver. Guy's Hosp. Report, 79, 28, 1929.
- DOONER H., ROJAS G. : Cáncer primitivo del hígado : estudio clínico-patológico de 49 casos. Rev. méd. Chile, 87: 238-244, Abril 1959.
- DORN H.F. : Cancer of the liver, infectious hepatitis and cirrhosis of the liver in the United States of America. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 573-578, 1957.
- DORN H.F. : Incidence of primary cancer of liver in Negro in Africa and United States. Schweiz. Ztschr. Allg. Path., 18: 648-653, 1955.
- DRENNAN A.M. : Cirrhosis of the liver and primary liver cell carcinoma. J. Path. Balt., 16, 140, 1912.
- DROUET P.L. : Le pneumopéritoine comme moyen de diagnostic des malformations hépato-diaphragmatiques et des tumeurs hépatiques. J. Radiol. et Electrol., 32: 845-848, 1951.
- DUBAR : Cirrhose et cancer primitif disséminé du foie. Progr. Méd., 52, 1880.
- DUMAS, CHAIX, BROCHIER : Adéno-cancer du foie avec cirrhose. Lyon Méd., 1, 332, 1925.
- DURR : Cancer du foie avec cirrhose. Bull. Mém. Soc. Anat., Paris, 365, 1891.
- EDMONDSON H.A. et STEINER P.E. : Primary carcinoma of the liver (une étude de 100 cas parmi 48.900 autopsies). Cancer (New-York), 1954, 7, 462-503.
- EDMONDSON H.A. : Compte Rendu V^e Confér. internat. de Pathol. Géogr., 1955, 653.
- EDMONDSON H.A. : Pathology of cancer of liver in U.S. Schweiz. Ztschr. allg. Path., 18: 653-656, 1955.
- EHRlich D.E., ANSANELLI F.C. : Primary carcinoma of the liver with hepato-splenopography. J. Amer. med. Ass., 105, 355, 1935.
- ELIAS H. : Human hepatocarcinoma and comparative embryology of vertebral liver. J. Nat. Cancer Inst. (suppl.), 15: 1451-1462, 1955.
- ELIAS H. : Multicentric carcinogenesis in the human liver. Acta Hepatosplen (Stuttg.), 7: 65-86, April 1960.
- ELMES B.G.T. et BALDWIN R.B.T. : Ann. of Trop. Med. and Parasit., 1947 41, 3-4, 321.

- ENGEL R. : Spontan hypoglykamie bei primären leberkrebs. S. Klin. Med., 1942, 141, 92-102.
- EVANS J.A., MUJAHED Z. : Roentgenographic aids in diagnosis of neoplasms of liver and extra hepatic ducts. J.A.M.A., 171: 1-11, 5 Sept. 1959.
- EWING : A case of primary carcinoma of the liver. Proc., New York path. Soc., 6, 168, 1906.
- FABIANI G. : Cancro-cirrosi del fegato. Gaz. Degli osped e Delle Clin., 5, 4, 1910.
- FABOZZI : Contrib. alla istogenesi del cancro epatico e al cancro cirrosi. Giorn. internaz. Sci. med., 384, 1902.
- FABYAN : A case of primary carcinoma supervening in a cirrhotic liver. Johns Hopkins Hosp. Bull., 18, 381, 1907.
- FAJER C.M., FALKMER S., FRISSELL E. et PEHRSON M. : Cancer primaire du foie et hépatite à cellules géantes chez un nourrisson. Acta paed., Janv. 1960, 49, n° 1, 96-110, 8 fig., 1 tabl.
- FAUVERT R. et BENHAMOU J.P. : Cirrhose et cancer primitif du foie. Rev. franç. Et. clin. biol., Sept. 1959, 4, n° 7, 668-674, 7 tabl.
- FAUVERT R., BENHAMOU J.P., BOIVIN P. : Polyglobulie et cancer primitif du foie. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 76: 757-767, 27 Mai-3 Juin 1960.
- FAUVERT R., HARTMANN L. et BENHAMOU J.P. : Biologie du cancer primitif du foie, in « Cancer primitif du foie et des voies biliaires », Masson, édit., Paris, 1958 (communication présentée à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique).
- FAUVERT R., LOVERDO A. : La photoscintigraphie hépatique par la technique de l'or colloïdal radio-actif. Arch. App. digestif, Janv.-Fév. 1962, p. 43.
- FEINDT H. : Unusual course of a liver carcinoma with rare form of metastasis. Medizinische, n° 6: 250-251, 7 Fév. 1959.
- FERRINI O., BESTAGNO M. : Hepatography with radioactive tracers. Arch. Maragliano Pat. clin., 17: 141-155, Feb. 1961 (en It.).
- FIESCHI : Splenomegaly with hemorrhagic thrombopenia associated with cancer-cirrhosis : Report of a case and discussion of literature. Haematologica, n° 818, 1937.
- FIESSINGER M., LEROUX R. et LAMOTTE M. : L'adéno-cancer des cirrhoses. Rev. Foie, 1943, 2, 27-42.
- FINDLEY J.W. and BROWNSON B.C. : Needle biopsy as means of detection. California Med., 83: 360-361, 1955.
- FINKELSTEIN R., JACOBI M. : Primary carcinoma of the liver with cirrhosis in female. Unusual case. Ann. Int. Med., 7, 1319, 1934.
- FISCHER W.O. : Primary carcinoma of liver in East Africans Natives; is it caused by infective agent? South African M. J., 24: 869-871, 1950.
- FISCHER W. : Primary carcinoma of liver. Zentralbl. allg. Path., 89: 203-207, 1952.
- FISHER E.R. et CREED D.L. : La formation de caillots dans le cholédoque, manifestation rare de cancer primaire du foie. Arch. Surg., Août 1956, 73, n° 2, 261-265.
- FOSCARINI M. and SCARLINI F. : Clinical aspects of cancer of liver with cirrhosis. Gior. clin. Med., 31: 1213-1254, 1950.
- FOX R.A., BARTELS G.W. : Primary carcinoma of the liver : Report of 3 cases. Arch. Path., 6, 228, 1928.
- FRY W. and NASTARI F. : Primary carcinoma of liver; study a propos of case. Rev. Hosp. Clin., 5: 97-102, 1950.
- FULCI : Contrib. allo studio d. Neoplasm. epitel. del fegato assoc. a cirrosi. Policlinico, 5, 15, 1908.
- GALL E.A. : Primary and metastatic carcinomas of the liver. Relationship to hepatic cirrhosis. A.M.A. Arch. Path., 70: 226-232, Aug. 1960.
- GALL E.A. : Cancer primaire métastatique du foie. Internat. Surg. Dig., Janv. 1961, 70, n° 1, 35-36.
- GALLUS P. : Le cancer primitif du foie. Acta gastroenterol. Belg., 19, Août 1956, 553-570.

- GALLUZZI N.J., WEINGARTEN W., REGAN F.D. et DOERNER A.A. : Evaluation of hepatic tests and clinical findings in primary hepatic cancer. J. American Med. Assoc., 1953, 152, 15-16.
- GARBER M., MICHALOWSKI A. : Primary carcinoma of the liver in connection with the observation of two cases. Polski tygod. lek., 13: 306-311, Mar. 1958.
- GARIN C.H., CREMIEU R. : Revue générale des cancers primitifs du foie. Gaz. Hôp., 877, 1909.
- GAY : La fièvre et les cancers primitifs du foie. Thèse, Bordeaux, 1924.
- GESTRING : A case of primary carcinoma of the liver with cirrhosis. J. Kansas Med. Soc., 20, 293, 1920.
- GILBERT A. : Le cancer primitif du foie. Thèse Méd., Paris, 1886.
- GILLIAM A.G. : Note on evidence relating to incidence of primary carcinoma of liver among Bantu. J. Nat. Cancer Inst., 15: 195-199, 1954.
- GILLMAN J., GILLMAN Th. et GILBERT G. : Observations sur l'étiologie du cancer du foie. Acta Inter. Cancer, 1951, 7, n° 7, 98-110.
- GILLMAN J., GILLMAN Th. : Perspectives in human malnutrition, Grune et Stratton, New-York, 1951.
- GILLMAN J., PAYET M. : Primary cancer of the liver; statistical, anatomical and etiological considerations. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 869-873, 1957.
- GILLMAN T., HATHORN M. and LAMONT N.M. : Alloxan as a possible therapeutic agent for primary carcinoma of the liver. Lancet Lond., 272, 12 Jan. 1957, 80-81.
- GIRARD M. : L'adéno-cancer avec cirrhose. Rev. du Practicien, 1958, 8, n° 6, 621-629.
- GIRARD M., COULOT M. : Valeur diagnostique de la laparoscopie dans les cancers du hile du foie. Arch. mal. app. digest. 49: 1358-1361, Oct. 1960.
- GLYNN E., CANTAB M.D. : Cirrhosis and primary carcinoma of the liver. British Med., J., 4, 1192. 1911.
- GNASSI A.M. : Cancer primaire des cellules hépatiques. Am. J. Surg., Août 1941, 260-264, 8 fig.
- GODLEWSKI M., PELISSIER M. et LEENHARDT P. : Radiomicrographie des cancers du foie et des voies biliaires. J. Radiol. Electrol., Mars-Av. 1957, 38, n° 3-4, 297-300, 4 fig.
- GOURY-LAFFONT M. : Essai sur l'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Thèse Méd., Paris, 1945.
- GRABER A. : Une nouvelle méthode de traitement des cancers hépatiques : l'or radio-actif intra-splénique. Thèse Méd., Bordeaux, 1958.
- GRAILLY (de) R., LÉGER H., KERMAREC J., LABORIE G. et LEURET J.Ph. : Un cas de néoplasme primitif multinodulaire du foie. Aspect histologique d'épithélioma cystopapillaire à cellules ciliées. Bordeaux chir., Jul. 1957, n° 3, 179-180.
- GRAVANO L. : Cancer primitivo del higado. Dia Med., 31: 1837-1844, 24 Sept. 1959.
- GREENE L.S., SCHIFF L. : Primary carcinoma of the liver. A plea for earlier diagnosis with emphasis on the serum alkaline phosphatases values. Gastroenterology, 40: 219-223, Feb. 1961.
- GREENE J.M. : Primary carcinoma of the liver; a 10 years collective Review. Int. Abstr. surg., 69, 231, 1939.
- GREGORY R. : Carcinome primaire du foie. Arch. Int. Med., Sept. 1939, 64, n° 3, 566-578.
- GROSSIORD A. et autres : Adéno-cancer du foie avec cirrhose 21 ans après une artériographie au thorotrast. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 72: 49-58, 1956 et Sem. Hôp. Paris, 32: 1728-1737, 1956.
- GUÉRIN J. : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie chez l'Africain à Dakar. Thèse Méd., Bordeaux, 1952.
- GUERRE J. : Les cancers du foie. Concours méd., 5 Av. 1958, 80, n° 14, 1665-1676.
- GUICHARD A., DELAHAYE J.P., PELLET M. et TOMMASI M. : Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire et hémochromatose. Lyon Méd., 88, 21 Oct. 1956, 361-369.
- GUICHARD A. et TOMMASI M. : Cancer primitif du foie avec cirrhose et hémochromatose. Adéno-cancer du foie avec cirrhose pigmentaire. J. Méd. Lyon, 5 Mai 1958, 39, n° 920, 377-391.

- GUSTAFSON E.G. : An analysis of 62 cases of primary carcinoma of the liver based on 24.400 necropsies at Bellevue Hospital. *Ann. Intern. Med.*, 11, 889, 1937.
- GUTMAN A.B. et OLSON K.B. : Effect of disease of the liver and biliary tract upon the Phosphatase activity of the serum. *J. Clin. Invest.*, 1940, 19, 129-152.
- GUZA A.A.C. and MITRA S.K. : Primary carcinoma of liver. *Indian Med. Gaz.*, 89: 20-23, 1954.
- HANOT V.C. et GILBERT A. : Etudes sur les maladies du foie. Asselin et Houzeau, Paris, 1888.
- HARNECKER J.J. y MELFI M. : Cáncer primitivo del hígado (Aspectos anátomo-clínicos), *Rev. med. Chile*, 83: 48-51, 1955.
- HARTMANN G. : Structure and development of cancer illustrated by carcinomatous hepatic cirrhosis. *Krebsartz*, 5: 48-55, 1950.
- HARTROFT W.S. : Le cancer du foie : facteurs nutritionnels et production de cancer « de novo », chez la souris, par déficience en choline alimentaire. *Gastroenterology*, Nov. 1959, 37, n° 5, 669-688, 3 tab., 5 fig.
- HAUCH E.W. : Clinical problem of primary carcinoma of liver. *Gastroenterology*, 27: 292-299, 1954.
- HEFFNER F.F. and SWINGLE R.C. : Primary carcinoma of liver. *New-York M. J.*, 51: 2123-2128, 1951.
- HELLER : Leberzirrhose mit adenokarzinom. *Münch. Med. wochenschr.*, 1666, 1904.
- HENRY M., WILSON : Cancer primitif du foie. Présentation de 20 cas dont 2 traités par le Triéthylène Mélanine. *Ann. of Int. Méd., Lancaster*, 41: 118-123, 1954.
- HERNANDEZ M., RODRIGUEZ H., GUTTMAN G. y SAFFIE F. : Cáncer primitivo del hígado. *Rev. Méd. Chile*, 78: 600-601, 1950.
- HERZOG W. : On splenoportography in liver and pancreas tumors. *Muenchen Med. Wschr.*, 103: 1361-1364, 14 Jul. 1961.
- HEULLY J.R., RAUBER G., LARCAN A., DORNIER R., STREIFF F. : Cancer primitif du foie révélé par un syndrome de Budd-Chiari. *Arch. mal. app. digest. Paris*, 49: 1536-1541, Nov. 1960.
- HIGGINSON J. : Relation of carcinoma of the liver to cirrhosis, malaria, syphilis, and parasitic diseases. C.R. de la V^e Confér. internat. de Pathologie Géogr. in *Revue Suisse Path. Gén.*, 1955, 18, 625-643.
- HIGGINSON J. : Le cancer primitif du foie en Afrique. *Brit. J. Cancer*, 1956, 10, n° 4, 609-622.
- HIGGINSON J. : The definition of kwashiorkor, fatty change, necrosis, cirrhosis and cancer of the liver. *Acta Unio Int. cancer., Louvain*, 13: 525-539, 1957.
- HIGGINSON J., OÉTTLÉ : The incidence of liver cancer in South Africa. *Acta Unio Int. cancer., Louvain*, 13: 602-605, 1957.
- HILL H. : Primary carcinoma of the liver with report of 4 cases. *Tex. St. J. Med.*, 25, 14, 1929.
- HIMSWORTH H.P. : Lectures on the liver and its diseases. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1950.
- HIRSCH E.F. : Cirrhosis and primary carcinoma. *Illinois Med J.*, 97: 228-290, 1950.
- HOANG-TIEU-BAO, TRAN-NGOC-NINH et VU-LONG-HOC : Adeno-carcinome hépatique avec symptômes d'un ictère par obstruction. *Cas. Extrême-Orient Méd.*, 5: 88-93, 1952.
- HOLLEY H. et PIERSON G. : Le cancer primaire du foie. *Am. J. Med.*, Oct. 1948, 5, n° 4, 561-569, 4 fig.
- HOLKER : Über Karzinomatose Leberzirrhose Inaug. Diss. Freiburg., 1898.
- HOMB A. : Malignant tumors of pancreas, biliary tract and liver. *Tidsskr. norske laegefor.* 70: 586-588. 1950.
- HOOGLAND H.J.M. : Het primaire Lever carcinoon bij de dieren. Een vergelijkend pathologisch anatomisch onderzoek. Thèse Méd., Utrecht, 1926.
- HOU P.C. : Primary carcinoma in community of Hong-Kong. *Schweiz. Ztschr. allg. Path.*, 18: 657-661, 1955.
- HOYNE R.M. et KERNOGAN J.W. : Primary carcinoma of the liver. Study of 31 cases. *Collect. Papers Mayo Clinic et Mayo Found.*, 1947, 38, 72-79.

- HUGUENIN, PERROT : Cancer primitif d'aspect massif sur un foie cirrhotique. *Ann. anat. path. et anat. norm. méd. chir.*, 569, 1929.
- HURST P.E., KAKULAS B.A., WALTERS M.N. : Hepatomas developping in treated haemochromatosis. Report of a case. *Méd. J. Aust.*, 48: 18-21, 1 Jul. 1961.
- IVERSEN O.H., LANGE J. : Malignant hepatoma. *Acta chirurg. Scand.*, 117: 382-387, 20 Sept. 1959.
- JAFFE R.H. : Sarcoma and carcinoma of the liver following cirrhosis. *Arch. Int. med.*, 33, 330, 1924.
- JAFFE R.H., LIFVENDAHL R.A. : Atrophic cirrhosis of the liver associated with marked enlargement of the spleen and a liver-cell carcinoma. *Med. Clin. N. Amer.*, 13, 1159, 1930.
- JAKUBOWICZ B.W. : Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. Les relations cancers-cirrhoses. Thèse Méd., Lyon, 1959.
- JAUREGUI J.C. : Consideraciones generales sobre cáncer primitivo de hígado. *An. Cirug. (Rosario)*, 22: 220-237, Jul.-Sept. 1957.
- JHAVERI S.S. : A case of cirrhosis and primary carcinoma of the liver in chronic industrial intoxication. *Brit. J. Indust. Med.*, 16: 248-250; Jul. 1959.
- JOHNS W.A., ZIMMERMAN A. : A biliary obstruction due to hemobilia caused by liver cell carcinoma. *Ann. Surgery*, 153: 706-710, May 1961.
- JOHNSON C.W.L. : Primary cancer of liver. Review and cases in Negro youth. *J. Nat. M. A.*, 45: 405-408, 1953.
- JONES E. : Primary carcinoma of the liver with associated cirrhosis in infants and children. Report of a case. *A.M.A. Arch. Path.*, 70: 5-12, Jul. 1960.
- JOSELEVICH M. et MARKUS Z. : Cancer primitif du foie. *Prensa méd. argent.*, 16 Janv. 1959, 46, n° 3, 173-177.
- JUSTIN-BESANÇON L., BOURGEOIS P., RUBENS-DUVAL A., LIBERT Ed. et LAROCHE Cl. : Sur un cas d'adéno-cancer des cirrhoses avec apparente précession tumorale. *Semaine des Hôp. Paris*, 1943, 19, 265-268.
- KAPSINOW R. : Primary carcinoma of the liver associated with Laennec's cirrhosis. A case report. *J. Louisiana Med. Soc.*, 112: 220-224, Jun. 1960.
- KARDZHIEV S., SIVCHEV S. : Primary cancer of the liver. *Arch. pat. Moskva*, 18 (5), 1956, 69-73.
- KENDREY G. : Role of viral hepatitis in pathogenesis of primary liver cancer. *Beit. path. anat.*, 120: 1-12, 1959.
- KHAIRA B.S. : Primary carcinoma of the liver presenting as hypoglycemia. *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 902-903.
- KHAZANOV A.I., GAZOVA Z.A. : Primary cancer of the liver. *Vopr. onkol.*, Leningrad, 5: 74-79, 1959.
- KLEIN H., KLEIN S.P. : Spontaneous hypoglycemia associated with massive hepatoma; a review of current concepts and report of a case. *A.M.A. Arch. Int. M.*, 103: 273-278, Feb. 1959.
- KOEHN K. : *Der Primäre Leberkrebs*. Springer-Verl., Berlin-Heiderberg-Göttingen, 1955.
- KOGAN A.S. : On the differential diagnosis of cancer and alveolar echinococcosis of the liver. *Vop. onkol.*, 6: 66-71, 1960.
- KÖHN K. : Développement de micro-carcinomes dans les foies cirrhotiques. *Zschr. Krebsforsch.*, 61 (4), 1956, 350-363.
- KRAFT I.A. : Characteristics and frequency of primary liver cancer in Tobolsk. *Vopr. onkol* Leningrad, 4: 321-324, 1958.
- KRATKOVA E., MASEK R. : Multinodular liver carcinomas in cirrhosis following infectious hepatitis in 8 old boy. *Cesk. Onkol.*, 3, 1956, 128-135.
- KRECKE H.J., LINKE A., MUELLER W. : Spontaneous hypoglycemia in primary liver carcinoma. *Deutsch Arch. Klin. Med.*, 206: 102-118, 1959.
- KRÜCKEMEYER K. : Unusual splenic metastasis of a primary cancer of the liver. *Aezrtl Wschr.*, 13: 114-117, 31 Jan. 1958.

- KUBICKI S. : Paraclinical methods for the diagnosis of liver tumors. *Pol. Tyg. Lek.*, 14: 2119-2124, 30 Nov. 1959.
- KUO Y.K. : Primary carcinoma of the liver. Study of 38 cases and review of literature. *Chin. J. Int. M.*, 6 : 865-868, Sept. 1958. Résumé en anglais page 100.
- KWAAN H.C., LO R., MC FADZEAN A.J. : Anti-fibrinolytic activity in primary carcinoma of the liver. *Clin. Sci.*, 18: 251-261, May 1959.
- LAGROT F. : A propos de l'étude du cancer du foie par la spléno-porto-graphie. *Afr. Franç. Chir.*, 17: 153-154, Juillet-Sept. 1959.
- LAMB C.C. and WOOD F.F. : Primary carcinoma of liver. Review and case report in colored juvenile. *J.M.A. Georgia*, 41: 279-281, 1952.
- LAMBOTTE F. : La ponction-biopsie du foie dans le diagnostic des affections hépatiques. *Revue belge sc. méd.*, 1945, 16, 189-216.
- LAMOTTE M. : Les cancers du foie, in Cachera R., Carøli J. et Bolgert M., « Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas ». Paris, Flammarion, édit., 1960, p. 651-686.
- LANGERON L. : A propos d'un cas de cancer du foie développé sur une cirrhose pigmentaire. *J. Sci. Méd. Lille*, 78: 672-675, Déc. 1960.
- LAPORTE, TAPIE, MOREL : La forme aiguë fébrile du cancer primitif du foie. *Rev. Méd. chir., Mal. Foie*, 8, 81, 1933.
- LA ROSSA B.B., BANDIERA C. et DEL BELLO N. : Le cancer primitif du foie. *Acta med. ital.*, sept. 1957, 12, n° 9, 254-259, 6 fig.
- LAWINSKA-STANKIEWICZ S. : Primary carcinoma of the liver. *Pol. Arch. Med. Wewnet.*, 29: 919-928, 1959.
- LEBON J., CLAUDE R., EISENBETH R., GROSS A. et GAUTHIER R. : Epithélioma primitif du foie avec nécrose massive. *Algérie méd.*, Août-Sept. 1950, 54, n° 7, 391-393.
- LEBON J. et EISENBETH R. : Epithéliomas primitifs du foie. Aspects cliniques et anatomiques. *Sem. Hôp. Paris*, 26: 3228-3231, 1950.
- LE GAL Y. : Lésions hépatiques et pancréatiques associées aux cancers hépato-biliaires, in « Cancer primitif du foie et des voies biliaires », Masson, édit., Paris, 1958 (Communication présentée à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique).
- LE GENISSEL : A propos des voussures du dôme hépatique. *J. Radiol. et Electrol.*, 28, 510, 1947.
- LÉGER L., DEBRAY C., DETRIE P. et GUYET P. (Mlle) : Adéno-cancer du foie, cirrhose avec surcharge ferrique et thrombose portale. *Arch. Mal. App. Dig.*, Oct. 1960, 49, n° 10, 1306-1312.
- LE HUR M. : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie et en particulier des formes aiguës fébriles. Thèse Méd. Bordeaux, 1951.
- LEINBERGER J.M. : Contribution à l'étude des tumeurs épithéliales primitives du foie chez l'adulte. Thèse Paris, mai 1952, 144 p., tabl.
- LELONG M., ALAGILLE D., LE TAN VINH, COLIN J., ROUX X., GENTIL C., GABILAN J.C. : Cirrhose congénitale et familiale, rachitisme vitamino-résistant avec diabète glucophospho-aminé et hépatome terminal. *Pédiatrie*, 16: 221-229, 1961.
- LEMMER K.E. : Primary carcinoma of liver. *Arch. Surgery*, 61: 599-609, 1950.
- LÉPINE : Cancer primitif du foie. *Bull. Mém. Soc. Anat. Paris*, 524, 1873.
- LEVITT A., LÉVY D.S. : Cancer primitif du foie. *Amer. J. Dig. Dis.*, 420, 1938.
- LEVRAIT M., BRETTE R. et SAINT-CYR M. : Cancer du foie développé sur cirrhose alcoolique avec ascite guérie. *Arch. Mal. App. Dig.*, av. 1959, 48, n° 4, 421-425.
- LIANG P.C., TUNG C. : Morphology study and etiology of primary liver cancer and its incidences in China. *Chin. Med. J.*, 79: 336-347, Sept.-Oct. 1959.
- LIBER A.F. et BROWN C.R. — Cancer primitif du foie et métastases spléniques. *Am. J. Cancer*, av. 1939, 35, n° 4, 521-527.
- LIESCH E. : Su di un caso di cancro-cirrosi con episodi terminale di piletrombosi. *Riv. Clin. med.*, 32, 218, 1931.
- LINKE H. : Clinical aspects of primary cancer of liver. *Ärrtl. Wehnschr.*, 10: 433-437, 1955.

- LIU Y. : Primary carcinoma of liver: 19 autopsied cases. Chinese Med. J., 71: 183-202, 1953.
- LIVIERATO S. : Tumeurs hépatiques primitives. Contribution anatomo-clinique. Presse Méd., 69: 1593-1594, 26 Août-2 Sept. 1961.
- LOEPER : La mort rapide dans les cancers du foie. Arch. des Mal. app. digest., 1911, p. 469.
- LOEPER : La mort par hémorragie intra-hépatique dans le cancer du foie. Presse Méd., 1937, 45, 1085-1086.
- LOESCH : Primary carcinoma of the liver. Arch. of Path., 28, 223, 1939.
- LORDY C., RIBEIRO E.B. : Primary carcinoma of the liver. Two cases. An. Paul. Med. Cir., 79: 43-49; Jan. 1960.
- LUNZENAUER K. : Primary cancer of liver. Observations on basis of 26.515 autopsied 1920-1954. Ztschr. Krebsforsch., 60: 630-638, 1955.
- LYNCH K.M. : Primary Liver cancer : Relation to yellow Atrophic cirrhosis. Sth. Med. J. Nashville, 30, 1043, 1937.
- MAC DONALD R.A. : Cirrhosis and primary carcinoma of the liver; changes in their occurrence at the Boston city Hospital (1897-1954). N. England J. M., 255, 20 Déc. 1956, 1179-1183.
- MAC DONALD R.A. : Le cancer primaire du foie. Arch. of Int. Med., fév. 1957, 99, n° 2, 266-279.
- MC FADZEAN A.J.S., TODD D. et TSANG K.C. : La polycythémie dans le cancer primaire du foie. Blood, Mai 1958, 13, n° 5, 427-435.
- MC FADZEAN, A.J.S. et YEUNG TSE TSE : L'hypoglycémie dans le cancer primaire du foie. Arch. of Int. Med., déc. 1956, 98, n° 6, 720-731.
- MAC INDOE A.H., COUNSELLOR V.S. : Primary carcinoma of the liver of possible multi-centric origin occurring in a case of portal cirrhosis. Amer. J. Path., 2, 557, 1926.
- MAC NAMARA W.L., BENNER W.H. and BAKER L.A. : Primary carcinoma of liver. Am. J. Surg., 80: 545-549, 1950.
- MAISIN J., DECKERS C. : Nutrition, cirrhosis and cancer of the liver. Deutsch. Med. J., 10: 387-392, 20 Aug. 1959.
- MALLORY T.B. : Liver-cell carcinoma and toxic cirrhosis. Unit. Fr. Comp. Med. Depart. Ann. Report., 249, 1927.
- MALLORY T.B. : Primary cancer of the liver : hepatoma. Cabot case 22.051. New Engl. J. Med., 214, 290, 1936.
- MALLORY T.B. : Primary cancer of the liver : combined type, adeno-carcinoma and hepatoma. Cabot case 26.442. N. Engl. J. Med., 223, 731, 1940.
- MALTHE : Carcinom i kirrotisk lever. Virchow-Hirsch Jahresber d. ges Med., 1, 272, 1879.
- MARGULIS E. y COHEN J. : Carcinoma primitivo de hígado. Su asociación con cirrhosis hepática. Prensa Méd. Argent. 40: 1412-1415, 1953.
- MARGULIS A.R., NICE C.M. jr. et RIGLER L.G. : Observations radiologiques sur l'hépatome primaire chez le nourrisson et l'enfant. Analyse de 11 cas. Radiology, Juin 1956, 66, n° 6, 809-817, 7 fig.
- MARION D.F., RAND H. and HULL J.G. : Primary carcinoma of liver associated with amebiasis; case. Gastroenterology, 17: 581-588, 1951.
- MARNIE J.G. : Primary carcinoma of liver. Statistical review of 12 cases at Queen's Hospital, 1947 to 1952. Hawaii M.J., 13: 113-114, 1953.
- MARSDEN A.T.H. : Primary carcinoma of liver in Malaya. Schweiz. Ztschr. allg. Path., 18: 644-647, 1955.
- MARSDEN A.T.H. : Compte rendu de la V^e Conf. Internat. de Pathol. Géogr., 1955, 644.
- MASAHARU JAMANE (VON) : Beiträge zur kenntnis der primären Leberkrebses. Bern Paul Hayt. 1921.
- MASETTO I. : Possibility of differentiation of development of cirrhosis and neoplasms in ascitic fluids through determination of certain blood coagulation factors in ascitic fluids. Pogr. med., Nap., 14: 440-442, 31 July 1958.
- MASSIAS C., NGUYEN-DINH-HAO, LONG-HO : Cancer primitif du foie fébrile et douloureux avec ictère. Rev. Méd.-chir. mal. foie, 23, 20, 1948.

- MATHEWS W.R. : Primary carcinoma of the liver. Tri. State M. J., 12, 1940, 2511-2514.
- MATTHEWS W.F., ABELL M.R. : Primary carcinoma of the liver. Univ. Mich. Med. Bull., 25: 313-332, Sept. 1959.
- MAY E. : Cancer primitif du foie chez un adolescent avec hypersérinémie et hyperlipidémie. B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris, Fév.-Mars 1949, 65, n° 7-8, 191-194.
- MAZAUD R. et CROS R. : Sur un cas de cancer primitif du foie. Méd. Trop., 13: 1041-1050, 1953.
- MAZINGARBE A. : Hémopéritoine spontané dû à la rupture d'une tumeur maligne primitive du foie. Succès thérapeutique après hépatectomie partielle. Mém. Acad. Chirurgie, 76: 627-628, 1950.
- MADEIROS CARLOS DE : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie chez les Noirs d'Afrique. Etude anatomo-clinique, étiologiques, pathogéniques et histogénétique. Thèse Méd., Paris, 1951. Imp. Foulon.
- MENDES PEREIRA G. : Incidencia del cáncer primitivo del hígado en Panama. Arch. Med. Panamem., 8: 51-60, Jan.-Juin 1960.
- MENETRIER : Cancer primitif du foie chez un homme de 25 ans. Epithélioma trabeculaire typique et cirrhose syphilitique. Soc. Med. Hôp. Paris, 1255, 1917.
- MENSH M., HANNO H.A. : Hepatoma of the liver occurring in a patient known to have had advanced cirrhosis eight years previously. Gastroenterology, 3, 206, 1944.
- MEYER P.G. : Das primäre Lebercarcinom in Basel, 1937-1952. Ztschr. f. Krebs-forsch., 1954, 60: 115-138. Thèse médicale, Bâle, 1954.
- MICHAUX, PIGNOT : Un cas d'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Soc. Anat., 13, 1912.
- MILANES F. : Estudio clínico del cáncer primitivo del hígado. Arch. Hosp. Univ. (Habana), 11: 75-88, Mar.-Abril 1959.
- MILETTO G. : Le cancer du foie en milieu tropical, 14: 302-317, 1954.
- MINICONI P., SALASC J., BOURREILLE J. : Place de la laparoscopie dans le diagnostic du cancer du foie. Algérie Méd., 64: 787-791, Sept. 1960.
- MINICHAN D.P. jr., KEELEY R.L.A., TROUT H.H. jr. et LEAVITT D. : Cancer primitif du foie. Arch. Surg., Juil. 1959, 79, n° 1, 114-128, 7 fig.
- MIRALBELL M., ROCA DE VIGNALS R. y GUBERN SALISACHS L. : Un caso de cáncer primitivo de hígado; hepatoma. Arch. Pediat. Barcelona, 3: 603-606, 1953.
- MIRONOV P.S. : Simultaneous cancer of liver and esophagus; case. Vestnik Khir, n° 7, 76: 128-130, 1955.
- MOLANDER D.W., CRAVER L.F., PACK G.T. : Liver enzymes, serum glutamic oxaloacetic transaminase, cholinesterase and alkaline phosphatase in primary and metastatic hepatic neoplasia. Acta unio Int. cancer., 16: 1478-1481, 1960.
- MOLLARD M. : Cancer primitif du foie avec cirrhose. Soc. Med. Hospices Lyon, 1, 789, 1908.
- MOLINARI G. : La forma acuta febbrile del cancro del fegato. Riforma Med., 49, 716, 1933.
- MONGES H. et JULIEN A. : Etude clinique du cancer primitif du foie. Rev. du Practicien, 1958, 8, n° 6, 597-601.
- MONTPELLIER J., LOUBEYRE J. : Adéno-cancer du foie avec cirrhose chez un homme jeune atteint de syphilis hépatique. Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 40, 304, 1933.
- MONTPELLIER J.M. et EISENBETH R. : Aperçu sur la fréquence du cancer primitif du foie en Algérie. Acta Unio internat. contra cancerum, 9: 351-352, 1953.
- MONTPELLIER J.M. et MONTPELLIER J. : Le cancer en France d'Outre-Mer. Considérations pathogéniques. Edit. Ferrari, Alger. 1946.
- MORETTI : Les cancers primitifs du foie. Presse Méd. Paris, 61: 1681-1682, 1953.
- MORI W.A. : A statistical study of hepatoma; especially on relationship with liver cirrhosis. Gann. Tokio, 47: 687-689, Dec. 1956.
- MOSHER L. : Carcinoma of the liver and post-necrotic cirrhosis. Report of a case and review of carcinoma of the liver seen at Stanford from 1919 to 1959. Stanford Med. Bull., 18: 59-65, May 1960.
- MOSSI AMADOU : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie en Afrique Occidentale. Problèmes étiologiques et pathogéniques. Thèse Méd., Paris, 1959.
- MOZHAIKII E.D. : The significance of peritoneoscopy in the diagnosis of cancer of the liver. Vop. onkol., 7: 74-75, 1961.

- MUIR C.S. : Cancer of the liver, pancreas and peritoneum in Singapore. Brit. J. Cancer, 15: 30-40, Mar. 1961.
- MULDER P. : Infrequent type of primary carcinoma of liver; case. Ohio M. J., 50: 354-355, 1954.
- MULLER B., GRIVET A. et JANIN J. : Cancer hépatique développé sur un foie atteint d'hépatite amibienne très ancienne. Arch. Mal. App. dig., Mars 1960, 49, n° 3, 333-337.
- NADLER W.H. et WOLFER J.A. : Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma. Arch. Int. Med., 1929, 44, 700-710.
- NAGATA, HASIDA : An autopsy case of liver cirrhosis with various forms of adenoma and hepatoma. An. Amer. J. Cancer, 37, 622, 1939.
- NANDE ARAMBURU J. : Hepatoma maligno. Bol. Soc. Cir. Uruguay, 25: 426-434, 1954.
- NASARI : Contrib. allo studio delle neoformazioni epiteliali Associati a cirrosi del fegato. Policlinico, 12, 1905.
- NEE : Cancer primitif du foie dit : « Adéno-cancer avec cirrhose ». Normandie Méd., Oct. 1937.
- NETIK J. : Dégénérescence amyloïde et cancer primitif du foie chez l'Africain. Bull. et mém. Dakar, 1957, 5, 229-232.
- NGUYEN VAN-NAM : Contribution à l'étude du cancer primitif du foie, aigu, fébrile et suppuré au Tonkin. Thèse Méd., Hanoï, 1936.
- NICOLOSI G. : Un cas de cancer du foie. Minerva chir., 15 Janv. 1956, 11, n° 1, 30-32.
- NIYA MOTO, MORI C. : Cirrhosis of liver complicated by cancer of hepatic-cell. Nagasaki igakkwai zasshi, 1385, 1933.
- NINARD B. : Tumeurs du foie. Le François, Paris, 1950.
- NINARD B. et HINTERMANN J. : Bull. Inst. Hygiène du Maroc, 1945, 5, 49.
- NINARD B. : Contribution à l'étude des tumeurs primitives du foie. Classification et terminologie des néoformations épithéliales. Maroc Médical, 30: 497-501, 1951.
- NORDMAN : Forme fébrile du cancer primitif du foie. Loire Méd., 41, 57, 1927.
- NOVATI G.C. : Contributo radiologico alla diagnosi di tumore primitivo del fegato. Radiol. med., 23, 21, 1936.
- OBERLING Charles : Le Cancer. Gallimard. édit., 1954.
- OETTLÉ A.G. : The incidence of primary carcinoma of the liver in the southern Bantu.
I - Critical review of the literature. 249-280.
II - Preliminary report on incidence in Johannesburg, 281-287. J. Nat. Inst., 17, Sept. 1956.
- OLIVER PASCUAL E. : Ausencia congenita de vesicula biliaria coincidiendo con un cáncer primitivo de hígado. Rev. Españ. enferm. app. digest., 10: 581-588, 1951.
- OLLINO P., FIANDESIO D., DE AMBROSI C., LAVARINO A. : Radio-isotopographic study of liver neoplasms using the radioactive isotope Au 198. Minerva méd. Torino, 49: 3199-3204, Aug. 1958.
- ORCEL L. : La notion d'atteinte segmentaire et de zone de cancérisation en pathologie cancéreuse hépato-biliaire. Ann. Anat. path., Paris, 1, Juillet-Sept. 1956, 329-361.
- ORCEL L. : Le cancer primitif du foie. Etude anatomo-pathologique. Rev. du Practicien, 1958, 8, n° 6, 581-596.
- ORCEL L. : Les aspects structuraux des épithéliomas primitifs du foie chez l'homme (Etude de 26 cas français). Sem. Hôp. Paris, 20 Janv. 1958, n° 3-1, 15-31, 2 tabl., 11 fig., 2 planches.
- ORCEL L. : Les formes anatomiques des épithéliomas primitifs du foie chez l'adulte. Méd. d'Afrique noire, 1-15 Avril 1959, 6, n° 7 161-164, 6 fig.
- OVERTON R.C., KADEN G. (VAN) et LIVESAY W. R. : The surgical significance of primary carcinoma of the liver. An analysis of sixty-six cases and a report of an unusual case of primary hepatic carcinoma. Surgery, 1955, 37, 519-532.
- OVNATANYAN K.T. : Pneumoperitoneum in diagnosis of certain diseases of the liver and gall-bladder. Klin. Med. (Moskva), 37: 115, 1959.

- PANE R.R., MAAS L.C. et GONZALEZ J.L. : Cancer primitif du foie. *Brasil med.*, 21-28 Fév. 1953, 67, n° 8-9, 129-135.
- PARKER R.G.F. : Fréquence du cancer primaire du foie dans la cirrhose. *Proc. Roy. Soc. med.*, Mars 1957, 50, n° 3, 145-147.
- PARSONS A.R. : Primary carcinoma of the liver with cirrhosis. *Lancet*, 738, 1907.
- PAVIOT, MARTIN, GUICHARD, GIRARD : Cancer primitif trabeculo-vésiculaire d'un foie cirrhotique; généralisation pulmonaire pseudo-granulique. *Lyon Méd.*, 154, 508, 1934.
- PAYET M., BERGERET Ch., CAMAIN R. : Formes fébriles du cancer primitif du foie. *Bull. Méd. de l'A. O. F.*, 1952, IX, 1, 85-92.
- PAYET M., SENTILHES L. : Formes endothoraciques du cancer du foie. *Bull. Méd. de l'A. O. F. Réunion Méd.-Chir.* du 26 Juin 1952.
- PAYET M., PÈNE P., CALVEZ F. : Hématémèse mortelle par thrombose portale. *Bull. Méd. de l'A. O. F., Réunion Méd.-Chir.* du 26 Mars 1953.
- PAYET M., PÈNE P., CAMAIN R. : Carcinose hépatique aiguë. *Réunion Méd.-Chir. A. O. F.*, 25 Juin 1953.
- PAYET M., PELLEGRINO A., PÈNE P., CAMAIN R. : Essai de traitement radiothérapique du cancer primitif du foie chez l'Africain à Dakar. *Bull. Méd. de l'A. O. F.*, 2: 113-115, 1954.
- PAYET M., PÈNE P., CAMAIN R. : Etiologie générale du cancer primitif du foie. *Bull. et Mémoires de l'Ecole de Médecine de Dakar*, 1: 19-21, 1952-1953.
- PAYET M., PÈNE P., CAMAIN R. : Stade initial d'un cancer primitif du foie saisi à ses premières manifestations histologiques. *Réunion Méd.-Chir. de l'A. O. F.*, 13 Janv. 1955. *Presse Méd.*, 63: 656, 1955.
- PAYET M., PELLEGRINO A., PÈNE P. : Etude radiologique du cancer primitif du foie. *Soc. Méd. de l'A. O. F.*, Juillet 1955.
- PAYET M., PÈNE P., PELLEGRINO A., CAMAIN R. : Extension diaphragmatique et métastases pulmonaires du cancer primitif du foie, à propos de 100 observations. *Soc. Méd. de l'A. O. F.*, Juillet 1955.
- PAYET M., CAMAIN R., PÈNE P. : Sur deux formes histologiques rares du cancer primitif du foie. *Bull. et Mémoires de l'Ecole de Méd. de Dakar*, 1954, 2.
- PAYET M. : Orientations dans la recherche de l'étude étiologique du cancer primitif du foie. *Acta Unio Int. cancer.*, Louvain, 13 (6): 956-958, 1957.
- PAYET M. : Cirrhose et cancer primitif du foie. *Rev. du Practicien*, 1958, 8, n° 6, 629-631.
- PAYET M., CAMAIN R. et PÈNE P. : Considérations sur l'étiologie du cancer primitif du foie. *Rev. Practicien*, 4: 1483-1488, 1954.
- PAYET M., CAMAIN R. et PÈNE P. : Le cancer primitif du foie, à propos de 240 cas, étude critique. *Rev. Int. Hepat.*, 1956, 6, n° 1, 1-86.
- PAYET M., CAMAIN R., PÈNE P. et GUÉRIN J. : Le cancer primitif du foie chez l'Africain à Dakar. Considérations étiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques à propos de 105 cas. *Sem. des Hôp. Paris*, 1953, 29, n° 64.
- PAYET M., PÈNE P., CAMAIN R. et PELLEGRINO A. : Extension diaphragmatique et métastases pulmonaires des cancers primitifs du foie. *Bull. méd. A. O. F.*, 1956, 1, n° 1, 78-79.
- PAYET M., CAMAIN R., PÈNE P. et SANKALE M. (Dakar) : « Les cancers du foie » in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Foie*, 1960, 7038 A₁₀, 1 à 8.
- PAYET M., CESAIRE O.G., CAMAIN-GIABICANI R. (Mme) : Renseignements donnés par l'exploration chromatographique des acides aminés libres du sérum dans les cirrhoses et le cancer primitif du foie. *Strasbourg Méd.*, 9: 295-304, Avril 1958.
- PAYET M., HEUBNER W. et MOULANIER M. : Répartition du cancer du foie au Sénégal. *Bull. Soc. méd. Afr. Noire*, 1954, 4, n° 3, 353-355. — *Algérie méd.*, juil. 1959, 63, n° 7, 706.
- PAYET M., PELLEGRINO A. et PÈNE P. : Etude radiologique du cancer primitif du foie. Les déformations diaphragmatiques; intérêt du pneumopéritoine; les métastases pulmonaires. *Bull. méd. A. O. F.*, 1956, 1, n° 1, 74-77.
- PAYET M., PELLEGRINO A. et PÈNE P. : Etude clinique et radiologique des rapports hépato-diaphragmatiques et des poumons dans le cancer primitif du foie. *J. Radiol. Elect.*, 1956, 37, n° 11-12, 877-882.
- PAYET M. et PÈNE P. : Essai de traitement médical du cancer primitif du foie. *Bull. méd. A. O. F.*, Oct.-Déc. 1957, 2, n° 4, 436-440.

- PAYET M., SANKALE M., CAMAIN R., LE DUC Y. : Essai de traitement du cancer primitif du foie par le co-enzyme A. *Thérapie*, 15: 143-147, 1960.
- PEDRO-BOTET J.Y. y GIMENEZ-SALINAS A. : Utilidad diagnóstica de la esplenopografía en los tumores hepáticos. *Med. Clín.*, 26: 89-93, 1956.
- PELISSIER A. : Scléro-hépatite dislocante et cancer primitif du foie en Afrique Equatoriale Française. *Schweiz-Ztschr. allg. Path.*, 16: 420-429, 1953.
- PELISSIER A. : Le cancer primitif du foie chez le Noir. *Bull. Ass. franç. Et. Cancer.*, 1955, 46, n° 5, 591-607, 7 fig.
- PÈNE P. : Les conditions d'apparition du cancer primitif du foie. *Journées méd. Dakar*, 8-12 Janv. 1958 (suppl. *Méd. Afr. noire*), Oct. 1958, n° 18-19, 31-33.
- PÉREZ : Néoplasme du foie à début aigu. *Arch. mal. app. digest.*, 41: 197-198, 1952.
- PERRUCHIO G., FAURE G. et BOISOT J. : Apport du rétro-pneumo-péritoine dans le diagnostic du cancer primitif du foie. *Marseille chirur.*, 8141, Juill. 56, 483-486.
- PETTINARI V. : Modern methods of studying malignant tumors of liver. *Chir. e pat. sper.*, 3: 1-19, 1955.
- PHILIPOT R.-Y. : Les cancers du foie d'évolution lente (à propos d'un cas récent). *Lyon méd.*, 2 Av. 1961, 93, n° 14, 761 (Thèse, Lyon, 1961, 93, n° 14, 761).
- PHILLIPS R., MURIKAMI K. : Preliminary neoplasms of the liver. Results of radiation therapy. *Cancer*, 13: 714-720, Jul.-Aug. 1960.
- PIAGGIO BLANCO, PASEYRO P., ROCA ESTEVEZ A. y MIGUEL E. : Tumor maligno primitivo del hígado, con extraordinario aumento de los mucopolysacaridos sanguíneos, que forman un retículo visible en los frotis de sangre total, suero sanguíneo y órgano hematopoyéticos. Acción de la hyalurodinasa. *An. Fac. Med. Montevideo*, 37: 285-291, 1952.
- PIZZOLATO P. : The variable histologic pattern of hepatoma. *Louisiana Med. Soc.*, 112: 477-479, Dec. 1960.
- PLAUCHU M., DELAHAYE J.P., TRILLET M. et MICHAUD J.L. : Le cancer primitif du foie à forme clinique de cirrhose. A propos de deux observations. *Lyon méd.*, 4 Janv. 1959, 91, n° 1, 9-16.
- PLAUCHU M., GIRARD M., FEROLDI J., DELAHAYE J.-P., TOMMASI M. et JAKUBOWICZ B. : Considérations anatomo-cliniques à propos de 28 cancers primitifs du foie. Les relations cancer-cirrhose. *J. Méd. Lyon*, 20 Fév. 1960, 41, n° 961, 171-191, 9 tabl.
- PLAZY L., MONDON H., BERGE C. : Cancer primitif du foie avec cirrhose et métastases pulmonaires chez un Noir du Soudan. *Bull. Ass. Franç. Cancer.*, 24, 471, 1931.
- POINSO R., CHARPIN J., PAYAN H. : Adéno-cancer du foie avec cirrhose compliquée de plusieurs métastases. *Sem. Hôp. Paris*, 27: 269-271, 1951.
- POINSO R., PAYAN H. et MURISASCO A. : Cancer primitif du foie (hépatome) avec thrombose de la veine cave inférieure décelée radiologiquement. Découverte nécropsique incidente d'un aspergillome béonchectasiant. *B. M. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1959, 75, n° 18-19, 626-633, 6 fig.
- POINT W.W., MAC MAHON H.C., PATTERSON J.F. : Clinico-pathologic conference; hemochromatosis, alcoholic cirrhosis and carcinoma of the liver. *Bull. Tufts N. England M. Center*, 3: 50-58, Jan.-Mar. 1957.
- PONOMAREVA E.D. : Clinique et diagnostic différentiel du cancer primaire du foie. *Tera-pevtchesk'i Archiv.*, 1956, n° 1, 53-63, 6 fig.
- PONSO : Adéno-cancer et cirrhose. *Sem. Hôp. Paris*, 1951 (6).
- PONTENAGEL (VON M.) : Zur frage der primären Leberkrebses. Thèse Méd., Münster, 1959.
- POUJOL G. et LAGROT F. : Contribution à l'étude de la lésion du foie dite « adéno-cancer nodulaire avec cirrhose ». Doin, édit., Paris, 1924.
- PRATES M. : Sur les tumeurs malignes du foie chez les indigènes de la colonie portugaise du Mozambique. *Presse Méd.*, 1939, n° 87, 1550-1553.
- PRATES M. : Bilharziasis in Portuguese East Africa. Importance in etiology of primary carcinomas of Natives. *An. Inst. Med. Trop.*, 5: 149-174, 1948.
- QUINTANA A. et al. : Cancer primitif du foie. *Rev. clin. españ.*, 15 Mars 1949, 32, n° 5, 340-343, 3 fig.
- QUIRNO N. : Cancer du foie. *Prensa méd. argent.*, 5 Oct. 1951, 38, n° 40, 2577-2589, 9 fig.

- RAHIER J. et LE CLUYSE R. : Cancer primitif du foie. Acta gastro-entérol. belg., Mai 1957, 20, n° 3, 210-228.
- RAMIREZ PANE R., MAAS L.C., y GONZALES J.L. : Carcinoma primitivo de Hígado. Presentación de un caso. Brasil Méd., 67: 128-135, 1953.
- RASO M. : Considerazioni su due piccoli adenomi maligni del fegato insorti nel caso di cirrosi epatica. Folia med., 25, 517, 1939.
- RAUBER G. : Hémochromatose et cancer primitif du foie. Ann. anat. path. Paris, 2: 89-103, Jan.-Mar. 1957.
- RICE : Primary carcinoma of the liver : 2 cases associated with cirrhosis. South. Med. J., 31, 596, 1938.
- RICHIR C., BONFILS S., SORS C. et CARON H. (Mme) : Etude histologique de 11 cas de cancer primitif du foie. Discussion diagnostique et nosologique. Rev. internat. Hépat., 1956, 6, n° 1, 87-107, 7 fig.
- RIDDEL A.G. : Malignant hepatoma of liver. Brit. J. Surgery, 40: 251-253, 1952.
- RINDFLEISH : Lebercirrhose und carcinom. München. Med. Woch., 48, 283, 1901.
- RIPSTEIN C.B. et MILLER G.G. — Cancer primitif du foie. Canada Med. Ass. J., Mars 1937, 64, n° 3, 340-342.
- RIPSTEIN C.B. and MILLER G.G. : Primary carcinoma of liver. Canad. M. A. J., 64 : 240-242, 1951.
- RODDIE T.W. : Haemorrhage from primary carcinoma of the liver complicating pregnancy. Brit. M. J., n° 5009, Jan. 1957, 31.
- RODRIGUEZ de LEDESMA J.P. : Empiema vesicular calculoso gigante con carcinoma hepático localizado. Rev. clin. espan., 51: 182-185, 1953.
- ROLLESTON : Primary Cancer developping in a cirrhotic liver. Transact. pathol. Soc. London, 52, 203, 1901.
- ROSENBERG et OCHSNER A. : Cancer primitif du foie. Surgery, déc. 1948, 24, n° 6, 1036-1068, 6 fig.
- ROSENTHAL S.R. : Haemochromatosis and primary carcinoma of the liver. Report of a case and Review of the literature. Arch. path., 13, 88, 1932.
- ROTH D., DUNCAN P.A. : Primary carcinoma after giant cell hepatitis of infancy. Case. Cancer, 8: 986-991, 1955.
- ROULET F.C. : Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foie chez le Noir d'Afrique. Revue Suisse de Pathologie Gén., 1951, 14, 237.
- ROULET F.C. : Carence alimentaire et cancer du foie. Rev. Méd. Suisse Romande, 75: 841-853, 1955.
- ROULET F.C. : Anatomie pathologique du cancer primitif du foie. C. R. V^e Confér. Internat. de Pathologie Géogr. in Revue Suisse de Pathol. Gén., 1955, 18, 583-598.
- ROULET F.C. : Anatomico-pathological considerations on primitive cancer of the liver. Acta Unio Int. cancer., Louvain, 13: 623-627, 1957.
- ROULET F.C. : Anatomie pathologique du cancer primitif de la travée hépatique, in « Cancer primitif du foie et des voies biliaires », Masson, édit., Paris, 1958 (Communication présentée à la V^e Réunion plénière de la Société Anatomique).
- ROULET F. : Enseignement postuniversitaire consacré à la pathologie du foie. VIII. De la cirrhose au cancer primitif du foie. Méd. et Hyg., 22 Mars 1961, 19, n° 495, 224.
- RUDSTRÖM P. : Hemobilia (hemorrhage into biliary tract) in malignant tumors of liver. Acta chir. Scandinav., 101: 243-246, 1951.
- RUZICKA F.F., GOULD H.R., BRADLEY E.G., ROUSSELOT L.M. : Value of spleno-porto-graphy in the diagnosis of intra-hepatic and extra-hepatic neoplasms. Amer. J. Med., 29: 434-443, Sept. 1960.
- SABOURIN : Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose; essai sur l'adénome du foie. Thèse Paris, 39, 1881.
- SAITO M., SUGANO H., MORI W., MOCHIZUKI T., YAMADA K. : On the nucleolus of the cancer cell : quantitative observation on the nucleolus of the human hepatoma. Gann. Tokio, 47: 504-507, Déc. 1956.
- SALMON W. D. and COPELAND D.H. : Liver carcinoma and related lesions in chronic choline deficiency. Ann. New-York Acad. Sc., 57: 664-677, 1954.

- SANFORD C.H. : Primary malignant disease of liver. *Ann. Int. Med.*, 37: 304-312, 1952.
- SANKALE M. : Le cancer primitif du foie. *Méd. Afr. Noire*, 1^{er} au 15 Nov. 1958, 5, n° 21, 491-493.
- SANTOS F.R. DOS, FERREIRA A. : Primary carcinoma of the liver. *Rev. med. aeronaut.*, Rio, 9: 51-63, Jul.-Dec. 1957.
- SAWARD E.W. : The association of primary cancer of the liver with haemochromatosis; Report of a case. *N. Engl. J. Med.*, 226, 264, 1942.
- SCHAPIRA F. et PAYET M. : L'Hyperaldolasémie, signe biologique du cancer primitif du foie. *Rev. franç. Et. clin. biol.*, Oct. 1960, 5, n° 8, 825-826.
- SCHATZKI R. : Roentgenological diagnosis of primary cancer of the liver. *Amer. J. Roentgenol.*, 46, 476, 1941.
- SCHMIDT W. : Problem of primary liver cancer especially so-called micro-carcinoma in cirrhotics livers. *Beit. pat. anat.*, 120: 13-25, 1959.
- SCHMIERER Y.E. : Contribution à l'étude de l'hémochromatose et du cancer primitif du foie. Thèse Méd., Paris, 1959.
- SCHNEIDER A., LUCCHINI, SOTOMAYOR P. : Tumores primitivos malignos del hígado. *Rev. med. Valparaiso*, 4: 299-310, 1951.
- SCHOENTHAL R. : Diagnosis of primary carcinoma of the liver. *Lancet*, 226, 1945.
- SCHONFELD A., BABBOT D., GUNDERSEN K. : Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma. *New England J. Med.*, 265: 231-233, 3 Aug. 1961.
- SCHUPBACH H.J. Jr., CHAPPELL R.B. : Primary carcinoma of the liver. *A. M. A. Arch. Int. Med.*, 1952, 89, 436-444.
- SCOVILLE A. DE, LEROUX G.F. : Detection des tumeurs hépato-biliaires par la spléno-portographie transpariétale. *Strasbourg Méd.*, 9: 823-830, Nov. 1958.
- SENN A. : Caso di cancro con cirrosi del fegato. *Gazz. de gl. osped.*, 17, 1896.
- SEPULVEDA B., RIVERA A. y ROJAS E. : Cáncer primitivo del hígado. *Gac. Méd. México*, 82: 147-158, 1952.
- SERRA V. : Cancer accompanied by cirrhosis. *Policlinico sez. med.*, 38, 64, 1931.
- SERRES T.H. : Contribution à l'étude clinique, étiologique et histo-pathologique de l'adéno-cancer du foie avec cirrhose. Thèse Méd. Lyon, 1929.
- SEVESTRE, SABOURIN : Cirrhose avec adénome hépatique : oblitération de la veine porte par le produit néoplasique. *Union Méd.*, 1049, 1882.
- SHANKS G. : Hemochromatosis, cirrhosis and carcinoma. *Treat. Serv. Bull.*, 6: 99-105, 1951.
- SHANMUGARATNAM K. : Primary carcinoma of the liver and biliary tract. *Brit. J. Cancer*, 10, June 1956.
- SHAPIRO : Primary carcinoma of the liver in children of mother having sustained infectious hepatitis in pregnancy. *Excerpta medica* 14, 627, 1960.
- SHELDON W.H., JAMES D.F. : *Arch. Int. Med.*, 81, 666, 1948.
- SHERLOCK S. : in Jones : *Moderns Trends in gastro-enterology*. London, 699, 1952.
- SMITH K.J. : Primary carcinoma of the liver. A clinico-pathological study. *J. Lab. Clin. Med.*, 18, 915, 1933.
- SODA K., HAYASHIDA S. : Primary cancer of the liver complicated by a trophic cirrhosis with clinical picture characterised by meloena and hematemesis. *Case. Nagasaki Igakkavai Zassi*, 15, 1803, 1937.
- SOHN A., PFEIFER K. : On primary cancer of the liver. *Zbl. Chir.*, 84: 1268-1275, 8 Aug. 1959.
- SOMMERFELT F.C. : Malignant hepatoma with implantation metastasis following liver puncture. *Nord. Méd.*, 46: 1492-1494, 1951.
- SPATT S.D. et GRAYSEL D.M. : Primary carcinoma of the liver. *Amer. J. Med.*, 1948, 5, 570-573.
- SPECTER J. and CHODOFF R.J. : Massive intra-peritoneal hemorrhage from carcinoma. Review of literature and case report. *Surgery*, 27: 457-459, 1950.
- STEEN S.N. : Etude statistique du cancer primitif du foie. *Matériel de l'Institut de Pathologie de Genève (1946-1950)*. Thèse Méd., Genève. 1952.

- STEIN Y. : Detection of space occupying lésions of the liver by directional counting of Co60-labeled B12. *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 290-293, Aug. 1960.
- STEINER P.E. : Cancer, Race and Geography. Williams and Wilkins, Baltimore, 1954.
- STEINER P.E. : Carcinoma of the liver in the United States of America. *Acta Unio Int. cancer.*, Louvain, 13: 628-645, 1957.
- STEINER P.E., DAVIES J.N. : Cirrhosis and primary carcinoma of the liver in Uganda Africans. *Brit. J. Cancer*, 11: 523-534, Dec. 1957.
- STEINER P.E. : Some aspects of infectious hepatitis. *Ann. Soc. belge Méd. Trop.*, 38: 359-364, 30 Avril 1958.
- STEINER P.E., CAMAIN R. et NETIK J. : Remarques sur la cirrhose et le cancer du foie rencontrés à Dakar. *Cancer Research*, 1959, 19, n° 6, 567-580.
- STEINER P.E., HIGGINSON J. : Cholangio cellular carcinoma of the liver. *Cancer*, Phila., 12: 753-759, Jul.-Aug. 1959.
- STEINER P. : Observations sur les cirrhoses et les cancers du foie à Dakar. *Méd. Afr. Noire*, 1^{er} au 15 Nov. 1959, 6, n° 21, 481-488, 20 tabl.
- STEINER P.E. : The etiology of human liver carcinoma in Africa and the U.S.A.. *Trans. Coll. Physicians*, Phila., 28: 61-67, Oct. 1960.
- STEINER P.E. : Une revue générale avec étude démographique du cancer et de la cirrhose du foie aux Etats-Unis et en Afrique transsaharienne. *Cancer*, Nov.-Déc. 1960, 13, n° 6, 1085-1166, 86 fig., 39 tabl.
- STEWART M.J. : Carcinoma of the liver in cirrhosis and haemochromatosis. *Brit. Med. J.*, 10066, 1922.
- STRADYN P.I., BRAMBERG V.M. : Clinical aspects of primary cancer of the liver. *Vop. Klin. Lech. Zlok. Novoobraz.*, 6: 35-39, 1959.
- STRAUB M. and SCHORNAGES H.E. : Le cancer du foie et des voies biliaires aux Pays-Bas. *Docum. Med. Geog. et Trop.*, 6: 267-275, 1954.
- STRONG G. et al. — Le cancer primaire du foie. Etude de 15 cas. *Ann. Int. Med.*, av. 1949, 30, n° 4, 791-798.
- SUERMONDT : Primary tumors of liver. *Arch. digest. Neerl.*, 4: 136-144, 1952.
- SUMMERS J.E., STANLEY A.L. and STRINGER C.J. : Unusual case report: Coarctation of aorta, constrictive pericarditis and pleuritis and primary carcinoma of liver occuring in 1 person. *J. Indiana M. A.*, 47: 1292-1297, 1954.
- « SYMPOSIUM on cancer of the liver among Africans Negroes » : *Acta Unio Internationalis contra cancerum*, 1959, 13, NP4-5.
- TANNENBAUM A. : Primary carcinoma of the liver. Statistical, anatomical and etiological considerations. *Acta Unio Int. cancer.*, Louvain, 13: 860-868, 1957.
- TATARSKY L.L. : Cancer primitif du foie. Etude et présentation de 20 cas vérifiés à l'autopsie et de 6 affirmés par la ponction-biopsique du foie. A l'hôpital de Haïffa (Rambam), durant la période 1950-1956. Thèse Univ., Paris, 1956.
- TATERSKY-ILENA (Mlle) : Cancer primaire du foie. *Rev. méd. chir. Mal. Foie*, Juin 1957, 32, n° 2, 23-44, 7 tabl.
- TENCZAR F.J. : Clinical pathologic conferences of Northwestern University Medical School, Case 38. *Q. Bull. Northwest. Univ. M. School*, 31: 144-149, Summer 1957.
- THOMSON H.C. : Primary carcinoma of the liver Associated with cirrhosis. *Trans. path. Soc. Lond.*, 52, 207, 1901.
- THOMPSON D.J., HACKLEY D.J. et Mc GINNIS C.M. : Le cancer primaire du foie. *J. Chronic. Dis.*, Fév. 1957, 5, n° 2, 205-219.
- THOMPSON C.M. et HILFERTY D.J. : Primary carcinoma of the liver (cholangioma) with hypoglycémie convulsions. *Gastro enterology*, 1952, 20, 158-155.
- THOMPSON W.T. and HIGGINS W.H. : Primary carcinoma of liver. *Virginia M. Month.*, 79: 305-309, 1952.
- TOLLEMER : Cancer primaire du foie avec cirrhose. *Bull. Mém. Soc. Anat. Paris*, 16, 632, 1891.
- TOPSENT A. : Du cancer primitif du foie à évolution lente. Thèse Méd., Strasbourg. 1922.

- TORCHIO A. : Contributo clinico alla diagnostica differ. tra le cirrosi epatiche ed il carcinoma del fegato. *Pensiero Med.* Milano, 409, 1916.
- TORRETTI J., HEITMANN P. : Transaminases sériques chez le patient atteint de néoplasme hépatique. *Rev. Méd. Chile*, 87: 931-939, Dec. 1959.
- TRABAUD : Fièvre ondulante au cours d'un carcinome primitif du foie généralisé aux poumons. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 40, 771, 1924.
- TRAMONTANO : Sulla cosiddetta cancro-cirrosi epatica. *Pathologica*, Gênes, 23, 511, 1931.
- TRAVIS : A case of multiple primary adenocarcinoma of the liver with cirrhosis. *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, 13, 108, 1902.
- TREVATHAN R. : Primary carcinoma of liver with early metastasis to spine and initial symptoms of paraplegia. *Am. J. Méd.*, 17: 432-434, 1954.
- TREVATHAN R.D. : Primary carcinoma of liver. *Am. Pract. and digest. Treat.*, 5: 272-275, 1954.
- TRINCA A.J., WILLIS R.A. : Primary carcinoma unsuspected by the clinician. *Med. J. Aust.*, 2, 222, 1936.
- TULL J.C. : Primary cancer of the liver : A Study of 134 cases. *J. Path. Bact.*, 35, 557, 1932.
- TURIAF J., DELARUE J. et BLANCHON P. : Le cancer trabéculaire primitif du foie chez l'individu de Race noire (à propos de deux cas apparus chez des frères). *Arch. mal. app. digest.*, 42: 1341-1359, 1953.
- VAN CREVELD S. : Late sequels on hunger winter (1944-1945) in children; primary carcinoma (case) and hypoproteinemia edema possibly due to liver damage (case). *Nederl. tijdschr. geneesk.*, 96: 3234-3238, 1952.
- VAN HEUKELOM S. : Das adenokarzinom der leber mit zirrrose. *Beitr. path. Anat.*, 16, 341, 1894.
- VAN HOUTE : La mort rapide dans le cancer primitif du foie. Thèse Méd., Paris, 1911-1912.
- VANUCCI : Cirrosi e tumori primitivi del fegato. *Sperimentale Firenze*, 29, 419, 1925.
- VAN USSEL E., VAN HOORICKX G., TENEY M. et CORNELIS N. : Diagnostic difficulties in hepatoma. *Belg. tijdschr. geneesk.*, 11: 327-332, 1955.
- VAN USSEL E., TENEY M. : L'intérêt de la biopsie hépatique dans le cancer primaire du foie. *Strasbourg Méd.*, 9: 397-404, Mai 1958.
- VARAY A. : Les tumeurs du foie, in *Traité de Médecine*, Masson, 1948-1950, t. VIII, 619-665.
- VIALE J. et SOIFER D. : Cholangiome primitif du foie avec métastases pulmonaires. *Semana méd.*, 26 Juin 1952, 59, n° 3050, 852-859, 7 fig.
- VIANNAY, GONNET, SERVAJEAN : Cancer du foie à forme fébrile compliquée d'hémiplégie droite et d'aphasie. *Loire Méd.*, 41, 51, 1932.
- VILLAR CASO J. : Cáncer primitivo del hígado. *Rev. Esp. enferm. apar. dig.*, 18: 1616-1624, Dec. 59.
- VILLARET M. et RUBENS-DUVAL A. : Cirrhose et cancer du foie. *Rev. Foie*, 1943, 2, 75-79.
- VINCENTIS (DE) : Di un cancro midollare prim. del fegato con trombosi della vena porta. *Movimento Napoli*, 10, 433, 1878.
- WACKENHEIM A., BUEL P.S. : Amélioration clinique considérable d'un cancer primitif du foie pendant l'installation rapide d'une polyarthrite chronique évolutive transitoire. *Strasbourg Méd.*, 9: 518-521, Juin 1958.
- WALSHE J.M. and WOLFF H.H. : Primary carcinoma following viral hepatitis : 2 cases. *Lancet*, 2: 1007-1010, 1952.
- WARD J., SCHIFF L., YOUNG P. and GALL E.A. : Needle biopsy: Further experiences with malignant neoplasm of liver. *Gastroenterology*, 27: 300-306, 1954.
- WARREN S. and DRAKE W.L. Jr. : Primary carcinoma of liver in hemochromatosis. *Am. J. Path.*, 27: 573-609, 1951.
- WARVI N. : Tumeurs primitives du foie. *Surg. Gyn. Obst.*, Juin 1945, 80, n° 6, 643-650, 2 fig.

- WAWRZYNSKI E., MALDYK E. and GOLABB : Intra vital diagnosis of a case of a primary carcinoma of the liver. *Polski. tygod. lek.*, 11, 1956, 1588-1591.
- WEBER F.P. : A note on a case of primary hepatic carcinoma of the « cirrhosis carcinomatosa ». *Lancet*, 68, 1915.
- WEBER F.P. : Primary cancer in a cirrhotic liver. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 10, 30, 1916.
- WILBUR, WOOD, WILLEH : Primary carcinoma of the liver. *Ann. Int. Med.*, 20, 453, 1944.
- WILLIAMSON : Primary carcinoma of the liver. *Med. Clin. North America*, 9, 453, 1924.
- WILLIS G.C., SIANG S.C. : Alloxan in the treatment of carcinoma of the liver. *Med. J. Malaya*, 14: 166-176, Mar. 1960.
- WILLIS R.A. : Pathology of tumors. St-Louis, Mosby, 1948.
- WILSON H.M. : Primary carcinoma of liver, 20 cases including 2 treated with triethylene melanine. *Ann. Int. Med.*, 41: 118-123, 1954.
- WILSON R. : Two cases of primary liver-cell carcinoma. *Int. Clin.*, 3, 157, 1931.
- YEH T.F. : Primary carcinoma of the liver. *Chin. Med. J.*, 79: 538-540, Dec. 1959.
- YOUNG C.T. : Primary cancer of the liver with hemorrhage; Report of a case. *Hawai Med. J.*, 3, 161, 1944.
- ZEITLHOFFER J. : Zur frage der Häufigkeit und form der primären leberskrebse. *Krebsartz*, 1951, 6, 154-160.
- ZIMMERMAN N.J., THOMAS L.J., SCHERR E.H. : Fasting blood sugar in hepatic disease with reference to infrequency of hypoglycemia. *Arch. Intern. Med.*, 91: 577-584, 1953.
- ZSCHIESCHE W. : Liver cirrhosis and primary carcinoma after hemolytic disease in new-born infants. *Zbl. allg. Path.*, 101: 265-270, 29 Oct. 1960.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. ROCHE.

Vu : *Le Doyen,*

L. BINET.

Vu : *Le Président de Thèse,*

M. CONTE.

